



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07D 231/12, A01N 43/56 C07D 231/16, 405/04	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/22287 (43) Date de publication internationale: 11 novembre 1993 (11.11.93)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00403</p> <p>(22) Date de dépôt international: 26 avril 1993 (26.04.93)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 92/05434 27 avril 1992 (27.04.92) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE POULENC AGROCHIMIE [FR/FR]; 14/20, rue Pierre-Baizet, F-69009 Lyon (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : CANTEGRIL, Richard [FR/FR]; 31, rue de Lattre-de-Tassigny, F-69009 Lyon (FR). CROISAT, Denis [FR/FR]; 113, rue Vendôme, F-69006 Lyon (FR). DESBORDES, Philippe [FR/FR]; 30, rue Bancel, F-69007 Lyon (FR). GUIGUES, François [FR/FR]; 936, avenue Victor-Hugo, F-69140 Rillieux-la-Pape (FR). MORTIER, Jacques [FR/FR]; 39, rue Louis-Bouquet, F-69009 Lyon (FR). PEIGNIER, Raymond [FR/FR]; 81 bis, chemin de Vassieux, F-69300 Caluire (FR). VORS, Jean, Pierre [FR/FR]; 9, chemin de Montpellas, F-69009 Lyon (FR).</p>	<p>(74) Mandataire: CHRETIEN, François; Rhône Poulenc Agrochimie, DPI, BP 9163, 14-20, rue Pierre-Baizet, B.P. 9163, F-69263 Lyon Cédex 09 (FR).</p> <p>(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, PL, RU, SD, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	
<p>(54) Title: FUNGICIDAL ARYLPYRAZOLES</p> <p>(54) Titre: ARYLPYRAZOLES FONGICIDES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to new derivatives of the family of 3-arylpyrazoles, their methods of preparation, the compositions containing them and their utilization for the protection of plants against fungal diseases. The invention relates more particularly to 3-arylpyrazole derivatives having the formula (I) wherein X1 to X5, which may be the same or different, represent a hydrogen atom, or a halogen atom or a nitro or alkyl group; Y represents a halogen atom or a nitro group; and Z represents a hydrogen atom or a group C(Z1)Z2.</p> <div data-bbox="748 1157 1365 1598"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la famille des 3-arylpyrazoles, leurs procédés de préparation, les compositions les contenant et leur utilisation pour la protection des plantes contre les maladies fongiques. L'invention a plus spécialement pour objet des dérivés 3-arylpyrazoles de formule (I), dans laquelle: X1 à X5, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, ou un atome d'halogène, ou un groupement nitro ou alkyle; Y représente un atome d'halogène ou un groupe nitro; et Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe C(Z1)Z2.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

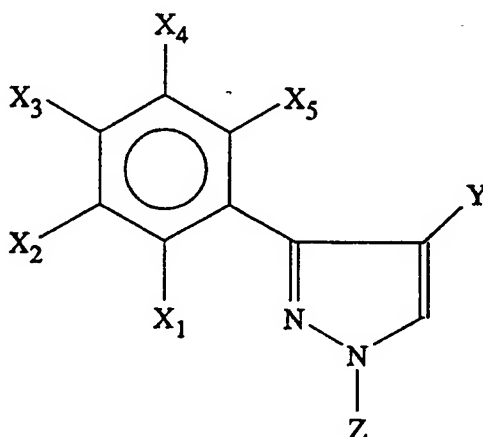
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

ARYLPYRAZOLES FONGICIDES.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la famille des
3-arylpzazoles, leurs procédés de préparation, les compositions les contenant et
leur utilisation pour la protection des plantes contre les maladies fongiques.

L'invention a plus spécialement pour objet des dérivés 3-arylpzazoles,
caractérisés en ce qu'ils sont de formule I:



I

dans laquelle:

X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅, identiques ou différents, sont:

- un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe hydroxy, cyano, thiocyanato, nitro, nitroso, amino éventuellement substitué par un ou deux alkyles ou phényles,
- un radical alkyle, hydroxyalkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle alkylsulfinylalkyl, alkylsulfonylalkyl, benzyle, alkényle, alkynyle, cyanoalkyle, alkoxy, alkenoxy, alkylthio, formyle, acétyle, alkyl- ou alkoxy(thio)-carbonyle, mono ou di alkylamino(thio)carbonyle, iminocarbonyle, mono- ou diarylamino(thio)carbonyle, carboxyle, carboxylate, carbamoyle ou benzoyle,

- un radical phényle, phényloxy, phénylthio,
- un radical alkyle- ou alkoxy- ou mono ou di alkylamino- ou phényl-sulfényle ou sulfinyle ou sulfonyle,
- un groupe phosphoryle, substitué par deux groupes choisis dans le
- 5 groupe comprenant alkyle, alkoxy, alkylthio et dialkylamino, benzyloxy, phényloxy ou phényle,
- un groupe trialkyl- ou alkylphényle-silyle,

Deux des X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 adjacents peuvent également être reliés

10 entre eux par un pont carboné comprenant de 2 à 4 chaînons, dont au moins un peut être remplacé par un un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, les carbones de ce pont pouvant être ou non substitués par au moins un atome d'halogène et/ou au moins un groupe hydroxy, amino, alcoyle, alkoxy, alcoylthio, mono ou di alkylamino, alkylsulfinyle ou -sulfonyle la partie alcoyle étant telle que

15 définie ci-dessus,

sous réserve que X_1 à X_5 et X_3 à X_5 ne peuvent être à la fois chacun un atome d'hydrogène; X_1 et

Y est un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe nitro, nitrile, thiocyanato ou alkyle, alkoxy ou alkylthio, alkylsulfinyle ou -sulfonyle, la partie

20 alkyle de ces radicaux étant éventuellement mono- ou polyhalogénée, un amino éventuellement substitué par un ou deux alkyles ou phényles;

Y et X_1 ou X_5 peuvent également être reliés entre eux par un pont carboné comprenant de 5 à 7 chaînons, dont au moins un peut être remplacé par un un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, les carbones de ce pont pouvant

25 être ou non substitués par au moins un atome d'halogène et/ou au moins un groupe hydroxy, alkoxy, alcoylthio, mono ou di alkylamino, alkylsulfinyle ou -sulfonyle la partie alcoyle étant telle que définie ci-dessus,

Z est:

- un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe cyano, nitro, hydroxy ou

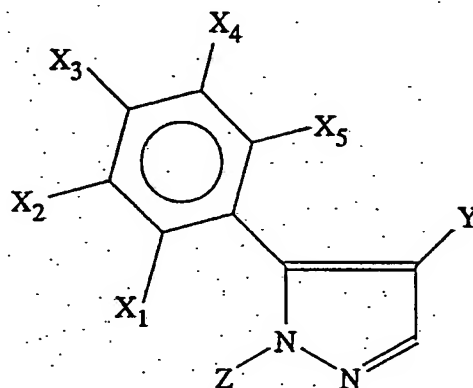
- alkyle, haloalkyl, cycloalkyl ou cycloalkyl -alkyl la partie cycloalkyl pouvant être substituée par le groupe GR4 , défini ci-après, ou
- 5 - alkoxy, éventuellement substitués par un hydroxy, un alkoxy, un alkylthio; ou un alkylthio,
- un phényloxy ou phénylthio,
- un amino éventuellement substitué par un ou deux alkyles ou
- alkényl ou alkynyl, chacun contenant de 3 à 7 atomes de
- carbone, éventuellement substitué
- 10 - phényl ou Het, éventuellement substitué
- un groupe de formule $C(Z_1)Z_2$ dans lequel:
- Z_1 est un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe alkylamino ou imino ou arylamino et
- Z_2 est:
- 15 - un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe hydroxy, sulfhydryle, cyano, amino,
- alkyl, alkoxy, alcoylthio,
- alkényl ou alkynyl, chacun contenant de 3 à 7 atomes de carbone
- 20 - phényle, phénylalkyl, phénoxy, phénalkyloxy,
- Het ou Het- alkyl,
- phénylalkényl ou phénylalkynyl; Het-alkényl ou Het-alkynyl
- mono ou di alkylamino, un radical mono- ou
- 25 diphényl-amino ou -sulfonylamino,
- un groupe phosphoryle substitué par deux radicaux choisis parmi le groupe comprenant alkyle, alkoxy, alkylthio, dialkylamino, cycloalkyl ou cycloalkyl
- 30 -alkyl, alkényl ou alkynyl, phényl phénylalkyl,

Het ou Het-alkyl, phényl ou Het,
éventuellement substitué;

- ou un groupe $S(Z_1)(Z_3)Z_2$, dans lequel Z_1 et Z_2 ont les mêmes significations que ci-dessus et Z_3 a les mêmes significations sans être forcément égal à Z_1 ,

sous réserve que Z n'est pas un atome d'hydrogène quand X_3 , X_4 et X_5 sont chacun un atome d'hydrogène;

ainsi que les formes tautomères de formule I bis, lorsque Z est un atome d'hydrogène ou un groupe de formule $C(Z_1)Z_2$, ou $S(Z_1)(Z_3)Z_2$,



I bis

leurs sels d'hydracide ou perchlorique ou nitrique ou d'acide sulfurique ou d'acides alkyl- ou phényl(éventuellement substitué) sulfoniques et leurs complexes métalliques ou métalloïdiques,

étant entendu que dans toutes les significations ci-dessus,

- la partie hydrocarbonée de ces groupes peut comprendre de 1 à 7 atomes de carbone et être éventuellement halogénée(de 1 à 8 atomes d'halogène),

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- la partie cycloalcoyle de ces groupes peut comprendre de 3 à 7 atomes de carbone et être éventuellement substitué par au moins un substituant choisi dans le groupe GR4,

- la partie phényle désigne le noyau phényle éventuellement substitué par 1 à 5 substituants choisis dans le groupe comprenant un atome d'halogène, un alkyle ou alkoxy de 1 à 3 atomes de carbone

- Het est un radical hétérocyclique, mono ou bicyclique, contenant de 5 à 10 atomes, dont 1 à 4 sont des hétéroatomes (oxygène, soufre, azote, phosphore)..

De préférence, dans la formule, Y est un atome de chlore ou de brome.

D'autres dérivés préférés sont tels que, dans la formule I, Z est un atome d'hydrogène ou un groupe $C(Z_1)Z_2$, dans lequel Z_1 est un atome d'oxygène ou de soufre.

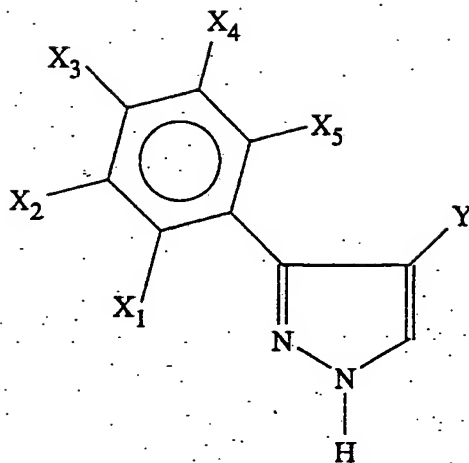
D'autres dérivés préférés sont tels que, dans la formule I, X_1, X_2 et X_4 sont un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro ou alkyle éventuellement halogéné, de 1 à 4 atomes de carbone.

D'autres dérivés préférés sont tels que, dans la formule I, X_3 est un atome d'hydrogène ou de fluor.

D'autres dérivés préférés sont tels que, dans la formule I, X_5 est un atome d'hydrogène.

D'autres dérivés préférés sont tels que, dans la formule I, deux substituants adjacents choisis parmi X_1, X_2, X_3, X_4 et X_5 forment un pont comprenant 3 ou 4 chaînons, en particulier un pont méthylènedioxi éventuellement halogéné et de préférence fluoré.

Les composés de formule I, dans laquelle Z est $C(Z_1)Z_2$ ou $S(Z_1)(Z_3)Z_2$, dans lequel Z_1 ou Z_3 est un atome d'oxygène ou de soufre, peuvent être préparés, de manière en soi connue, par réaction avec un dérivé de formule II :



II

avec un agent acylant comme décrit dans les compilations

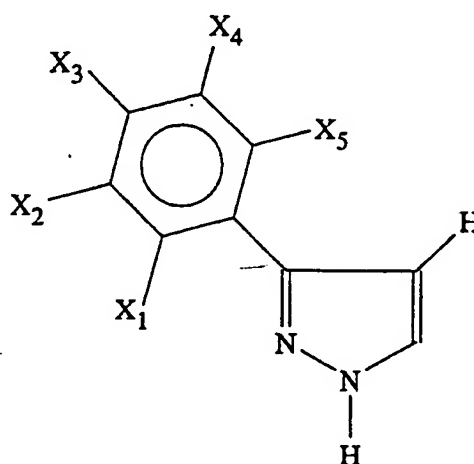
"Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A.R.Katritzky et C.W.Rees 1984, Vol.5, pages 222 à 242, Pergamon Press et dans "The chemistry of heterocyclic compounds", L.C. Behr, R.Fusco et C.H.Jardoe, 1967, pages 137 à 140, J.Wiley & sons. 1966, Vol.6, pages 391 à 396, Academic Press et "The chemistry of heterocyclic compounds", L.C.Behr, R.Fusco et C.H.Jardoe, 1967, pages 84 à 91 et tableau 41, J.Wiley & sons.

Par agent acylant, on entend un composé de formule $Z_4C(Z_1)Z_2$ ou $Z_5S(Z_1)(Z_3)Z_2$, dans lesquelles Z_1 , Z_2 et Z_3 sont définis comme ci-dessus et Z_4 et Z_5 sont choisis dans le groupe comprenant un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, alkoxy, alkylthio, amino, mono- ou dialkylamino, la partie alkyle de ces groupes contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

Les dérivés de formule II selon l'invention peuvent être préparés à l'aide de divers procédés en soi connus notamment dans les compilations "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A.R.Katritzky et C.W.Rees 1984, Vol.5, pages 239 à 241 et 263, Pergamon Press ; "Advances in Heterocyclic Chemistry", A.N.Kost et I.I.Grandberg, 1966, Vol.6, pages 391 à 396, Academic

Press et "The chemistry of heterocyclic compounds", L.C.Behr, R.Fusco et C.H.Jardoe, 1967 J.Wiley & sons.

Un premier procédé de fabrication des composés de formule II, dans laquelle Z est un atome d'hydrogène et Y est un atome d'halogène, consiste à faire réagir un 3-arylpyrazole de formule III :



III

dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 et Z ont la même signification que dans la formule I et Y est un atome d'hydrogène, avec un agent d'halogénéation.

Comme agent d'halogénéation on peut citer, comme agent de chloration, le chlore, de préférence en milieu aqueux comme dans l'eau, ou organique tel que l'acide acétique ou le tétrachlorure de carbone, ou encore l'acide hypochloreux, l'acide chlorhydrique en présence d'eau oxygénée dans l'acide acétique, ou encore le chlorure de sulfuryle ou un N-chloroimide tel que le N-chlorosuccinimide dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane, ou encore le pentachlorure de phosphore.

La chloration peut être effectuée avec le chlore en milieu solvant organique, de préférence un acide carboxylique inférieur, à une température de 16 à 30°C, et de préférence à température ambiante, les réactifs étant dans un rapport molaire sensiblement stoechiométrique. La chloration peut également

être effectuée avec le N-chlorosuccinimide en milieu solvant organique, de préférence un solvant chloré tel que le dichlorométhane, le 1,2 dichloroéthane à une température de 0°C à 80°C, et de préférence de 20°C à 50°C, les réactifs étant dans un rapport molaire sensiblement stoechiométrique.

5 Comme agent de bromation, on peut citer le brome, de préférence dans un solvant, aqueux tel que l'eau, en milieu acide par exemple nitrique ou acétique, en présence ou non d'une base tel que l'acétate de sodium, ou dans un solvant organique comme par exemple le chloroforme, ou encore le perbromure de pyridinium.

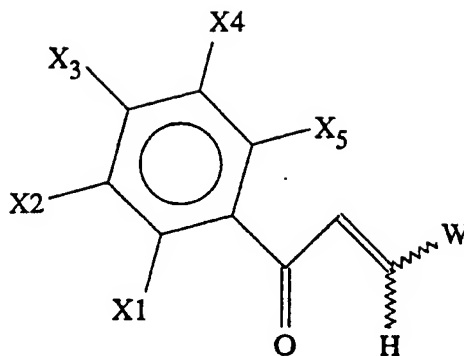
10 La bromation peut être effectuée par exemple, avec du brome en milieu solvant organique tel qu'un acide carboxylique inférieur, à une température de 16°C à de préférence à la température ambiante.

Comme agent de iodation, on peut utiliser l'iode en présence d'acide hypoiodéux ou en présence d'une base comme un hydroxyde alcalin ou un sel basique tel que l'acétate de sodium, ou en présence d'un sel de nickel(II); on
15 peut encore utiliser l'iode sur le sel d'argent (I) du pyrazole de formule III.

La fluoration peut s'effectuer à partir de dérivés de formule II dans laquelle Y est un groupe amino, par préparation du dérivé tétrafluoroborate de diazonium dérivé de groupe amino puis irradiation de ce composé.

20 Un second procédé en soi connu de préparation des dérivés de formule II selon l'invention, dans laquelle Y est un atome de brome, consiste à faire réagir un composé de formule II, dans laquelle Y est un groupe formyle, avec
25 du brome dans l'acide acétique pour donner le 4-bromo-3-phénylpyrazole.

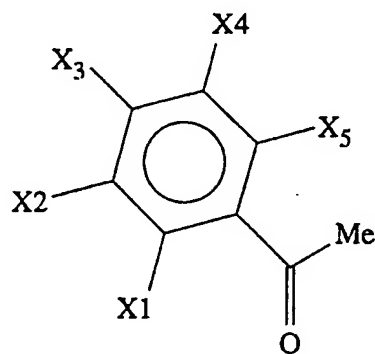
Les composés énamminones, de formule III, peuvent être préparés, de manière en soi connue, par réaction d'un dérivé de formule IV :



IV

5 dans laquelle W est un radical hydroxyle ou un atome de chlore ou un
groupe mono ou dialkylamino ou phénylamino et X_1 à X_5 ont les mêmes
significations que dans la formule I, avec de l'hydrate d'hydrazine, à une
température de 10°C à 150°C, de préférence de 20°C à 120°C, avantageusement
10 en milieu solvant organique, de préférence un acide carboxylique inférieur ou
dans un alcool, en présence d'un catalyseur acide organique ou minéral, le
rapport molaire des 2 réactifs étant sensiblement stoechiométrique.

Les composés de formule IV, dans laquelle W un groupe
dialcoylamino, X_1 à X_5 étant définis comme précédemment, peuvent être
obtenus, de manière en soi connue, par réaction d'acétophénone de formule V:

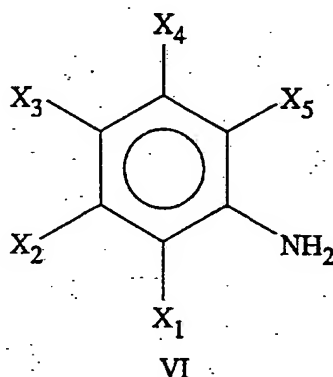


V

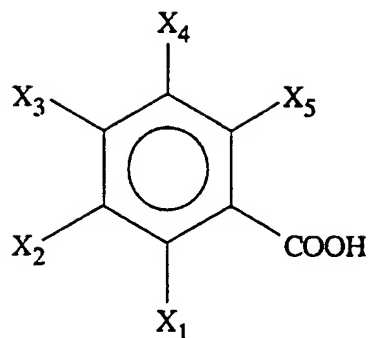
dans lesquelles X_1 à X_5 sont définis comme précédemment, avec des acétals d'amide, des aminaux d'esters ou des orthoaminaux, de préférence en l'absence de solvant organique avec des dialcoyl (de préférence diméthyl ou diéthyl)-acétals du N,N-diméthylformamide, à une température de 20°C à 130°C et de préférence de 70°C à 130°C.

Les acétophénone de formule V sont pour la plupart commerciales. Celles qui ne le sont pas peuvent être préparées de manière en soi connue

- a) soit (C. Atkinson et coll, J.Chem. 1983, vol 26, 1353; W.F.Beech dans J.Chem.Soc., 1954, 1297) par action de l'acétaldoxime ou d'un de ses dérivés O-substitués, de l'hydrazone de l'acétaldéhyde ou d'un de ses dérivés N-substitués, en présence de sels de cuivre et de sulfite de sodium sur une aniline de formule VI :

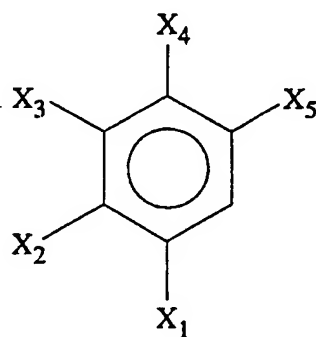


- b) soit (G.M. Rubottom et coll. J. Org.Chem. 1983, 48, 1550-1552) par action de méthyllithium, puis de chlorure de triméthylsilyle, sur un acide benzoïque de formule VII :



VII

5 On peut également préparer de manières en soi connue certains acides benzoïques de formule VII par ortholithiation des dérivés benzéniques VIII correspondants :

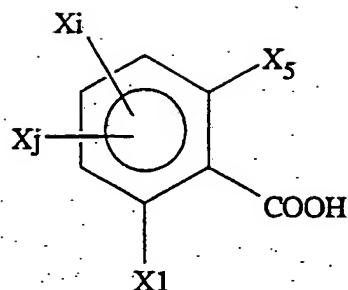


10

VIII

et traitement par du dioxyde de carbone solide tel que décrit par V.Snieckus dans Chem. Rev.1990,90, 879.

15 On peut aussi préparer ces acides en traitant un acide benzoïque de formule IX :



IX

5 dans laquelle l'un des Xi, Xj est un groupe capable de diriger en ortho la métallation, par une base forte lithiée (alkyllithiens ou dialkylamidures de lithium) et réaction avec un électrophile, l'agent de métallation et l'électrophile étant décrits dans la référence V.Snieckus ci-dessus.

10 - c) soit par désamination nitreuse sur une acétophénone de formule V, dans laquelle X3 est un amino, avec un nitrite alcalin ou d'alkyle, de préférence à 0°C, puis à faire réagir le sel de diazonium avec un agent réducteur comme l'acide hypophosphoreux, un alcool ou un éther, de préférence à une température de 0°C à la température ambiante.

- d) soit par action, sur un benzène substitué de formule VI, de chlorure d'acétyle, en présence de chlorure d'aluminium anhydre;
- e) soit par transposition de Fries à partir d'un acétate d'aryle;
- f) soit par libération de la fonction phénol (X1 est hydroxy) à partir d'acétophénone de formule V, dans laquelle X1 est un alkoxy ou un alkylthio;
- g) soit par réaction d'une acétophénone de formule V, dans laquelle au moins un des substituants X est un atome d'halogène, avec un agent nucléophile azoté, oxygéné ou soufré, de préférence un thiolate en milieu solvant, de préférence protique apolaire.

Un second procédé en soi connu de préparation des dérivés de formule II selon l'invention, dans laquelle Y est un atome de brome, consiste à faire réagir un composé de formule II, dans laquelle Y est un groupe formyle, avec du brome dans l'acide acétique pour donner le 4-bromo-3-phénylpyrazole.

Un troisième procédé de préparation des dérivés de formule II selon l'invention consiste à faire réagir une énamine de formule IV, dans laquelle W est un radical hydroxyle, alcoyle, alkylthio, alkylsulfinyl ou -sulfonyl ou halogène, un groupe amino, mono ou dialkylamino ou phénylamino ou un halogène et dans laquelle X1, X2, X3, X4, X5 ont les mêmes significations que ci-dessus et Y est halogène ou cyano, avec de l'hydrate d'hydrazine à une température de 10°C à 150°C, de préférence de 20°C à 120°C, avantageusement en milieu solvant organique, de préférence un acide carboxylique inférieur ou dans un alcool en présence d'un catalyseur acide organique ou minéral, le rapport molaire des 2 réactifs étant sensiblement stoechiométrique.

Les composés de formule IV pour lesquels Y est un atome d'halogène ou un groupe cyano, W un groupe dialcoylamino et X1, X2, X3, X4, X5 étant définis comme précédemment, peuvent être obtenus, par réaction d'acétophénone de formule V, dans laquelle X1, à X5 sont définis comme précédemment et Y un atome d'halogène ou un cyano, avec des acétals d'amide, des aminaux d'esters ou des orthoaminiaux, en l'absence de solvant organique avec des dialkyl (de préférence diméthyl ou diéthyl) acétals du N,N-diméthylformamide, ou en milieu solvant organique inerte tel que le toluène le

cyclohexane, l'hexane, l'heptane ou le tétrahydrofurane, à une température de 10°C à 50°C et de préférence de 15°C à 40°C.

Les dérivés de formule V peuvent être préparés, de manière en soi connue, par action d'un chlorure d'halogénoacétyle en présence de chlorure d'aluminium anhydre sur un benzène substitué de formule VI.

Les composés de formule IV pour lesquels Y est halogène peuvent aussi être obtenus, de manière en soi connue, par réaction d'un N-halosuccinimide dans un solvant chloré sur les composés de formule IV pour lesquels Y est hydrogène.

Un quatrième procédé de préparation des composés II consiste à faire réagir un composé de formule II dans lequel au moins un des groupes X est halogène avec un nucléophile azoté ou oxygéné ou soufré, de préférence un thiolate en milieu solvant, de préférence protique apolaire.

Un cinquième procédé de préparation des composés II consiste à faire réagir un composé de formule II dans lequel au moins un des groupes X est alkylthio avec un agent oxydant, comme l'eau oxygénée, les peracides organiques ou minéraux, de préférence un persulfate en milieu solvant, de préférence protique polaire.

Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif pour illustrer la préparation et l'activité fongicide des dérivés selon l'invention. La structure de ces derniers a été confirmée par analyse RMN.

EXEMPLE 1 : 3',5'-dichloroacétophénone.

On ajoute 300 ml d'eau et 70 ml d'acide chlorhydrique concentré à 48,6g (0,30) de 3-5-dichloroaniline. Puis, au bout de 30 minutes, on coule goutte à goutte 27,5 g (0,40 mole) de nitrite de sodium dans 32 ml d'eau en maintenant la température entre 0°C et 5°C. Au mélange réactionnel filtré est ajouté 16,2 g (0,2 mole) d'acétate de sodium. Cette solution est coulée goutte à goutte sur une solution de 28,5 g (0,48 mole) d'acétaldoxime, de 25,0 g (0,10 mole) de sulfate de cuivre pentahydraté, de 20,5 g (0,018 mole) de sulfite de sodium anhydre et de 121 g (1,50 mole) d'acétate de sodium dans 250 ml d'eau maintenue à 15°C. Au bout d'une heure d'agitation, le milieu est acidifié par addition d'acide chlorhydrique concentré. Après entraînement à la vapeur et chromatographie du produit brut sur colonne de silice (éluant heptane/acétate d'éthyle 90/10), on récupère 16,6 g (rendement 30%) de 3',5'-dichloroacétophénone (composé 1), sous forme d'un liquide incolore.

EXEMPLE 2 : 4-acétyl-7-chloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole
(composé 2).

a) On dissout, 7,5 g (0,038 mole) de l'acide 2,2-difluoro-1,3-benzodioxole-4-carboxylique, préparé selon le procédé décrit dans la demande européenne 0 333 658, sous agitation et sous atmosphère d'argon, dans 75 ml de tétrahydrofurane (THF) sec. On coule goutte à goutte, à -70°C, ml (0,081 mole) de n-butyllithium en solution dans l'hexane. Au bout d'une heure d'agitation, on coule 8,9 g (0,038 mole) d'hexachloroéthane en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane (THF) sec. Après 2 heures à -70°C, on laisse remonter la température à 10°C. Le mélange réactionnel est hydrolysé par 150 ml d'eau glacée et amené à pH1 environ par addition d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est extraite à l'éther, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le solide est lavé à l'heptane pour donner 3,7 g (0,016 mole) d'acide 7-chloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole-4-carboxylique (rendement: 42%; point de fusion: 185°C).

b) on fait réagir, à 0°C, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 3,7 g (0,016 mole) de l'acide 7-chloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole-4-carboxylique obtenu en a) dissout dans 100 ml de THF sec, avec 30 ml (0,047 mole) de méthyllithium en solution dans l'éther. Le mélange réactionnel est maintenu 2 heures à cette température puis on ajoute rapidement 29 ml (0,235 mole) de chlorométhylsilane. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante et on ajoute 130 ml d'acide chlorhydrique 1N. L'agitation est maintenue 30 mn à cette température puis la phase aqueuse est extraite à l'éther, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide.

Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant heptane/acétate d'éthyle 90/10) pour donner 1,35 g (0,006 mole) de 4-acétyl-7-chloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole (rendement: 37%; point de fusion: 40°C).

EXEMPLE 3.

a) On dissout, 29,0 g (0,200 mole) de 6-chloro-2-fluorotoluène, sous agitation, dans 200 ml de THF sec. Après refroidissement à -70°C, on ajoute goutte à goutte 151,0 ml (0,24 mole) de n-butyl lithium en solution dans l'hexane. Au bout de deux heures, le mélange réactionnel maintenu à -70°C est versé sur du dioxyde de carbone solide. Après retour à la température ambiante, on ajoute une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite à l'éther, acidifiée à l'acide chlorhydrique 6N, extraite à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le résidu est lavé à l'heptane pour donner 9,0 g (0,048 mole) d'acide 4-chloro-2-fluoro-3-méthyl benzoïque, sous forme d'une poudre blanche (rendement: 24%; point de fusion: 198°C).

b) en opérant comme à l'exemple 2b, on obtient le 1-acétyl-4-chloro-2-fluoro-3-méthylbenzène (rendement: 67%; point de fusion: 57°C) (composé 3).

EXEMPLE 4.

En opérant comme à l'exemple 2 en partant de l'acide convenablement substitué, on a obtenu les dérivés de formule V et VII, rassemblés dans le tableau A suivant:

COMPOSE N°	phase	X ₁ ,X ₂ ,X ₃ ,X ₄ ,X ₅	Rdt(%)	F°C ou analyse
4	a	OCF ₂ O, CH ₃ , H, H	50	200°C
5	b	OCF ₂ O, CH ₃ , H, H	73	60°C

Exemple 4A (passage de VIII à VI) Acide 2,4-difluoro-3-chloro benzoïque (composé 47)

On ajoute au goutte à goutte et à -70°C, 294 ml (0,471 mole) d'une solution 1,6 N de n-butyl lithium dans l'hexane à une solution de 71 ml (0,471 mole) de tétraméthyl éthylène diamine (TMEDA) dans 300 ml de tétrahydrofurane (THF) sec. Sous agitation, sous argon et à -70°C, 33,8 g (0,214 mole) d'acide 2,4-difluoro benzoïque, dans 100 ml de tétrahydrofurane (THF) sec sont ajoutés au goutte à goutte à la solution précédente. Au bout d'une heure d'agitation, on coule 111,5 g (0,471 mole) d' hexachloréthane en solution dans 150 ml de THF sec. Après 2 heures à -70°C, on laisse remonter la température à 10°C. Le milieu réactionnel est hydrolysé par 150 ml d'eau glacée et amené à pH1 environ par addition d'acide chlorhydrique 3N. La phase aqueuse est extraite à l'éther, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le résidu est recristallisé dans heptane/éther. On obtient 16,5 g (rendement 40%) d'acide 2,4-difluoro-3-chloro benzoïque.

Par lithiation des acides correspondants puis réaction avec le réactif approprié ont été obtenus les acides suivants.

	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	Rdt(%)	F (°C) ou analyse
48	Cl, Cl, F, H, H	42	188
49	CH ₃ , Cl, F, H, H	59	186
50	OCF ₂ O, SCH ₃ , H, H	28	227
51	CH ₃ , Cl, H, Cl, H	85	160
52	OCF ₂ O, Cl, H, H	42	180
53	OCF ₂ O, CH ₃ , H, H	50	200

Exemple 4 B: (passage de VII à VI)(composé 54)

On dissout, 29,0 g (0,2 mole) de 6-chloro-2-fluorotoluène, sous agitation, dans 200 ml de THF sec. Après refroidissement à -70°C, on ajoute goutte à goutte 151 ml (0,24 mole) de n-butyllithium en solution dans l'hexane. Au bout de deux heures, le mélange réactionnel maintenu à -70°C est versé sur du dioxyde de carbone solide. Après retour à température ambiante, on ajoute une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite à l'éther, acidifiée à l'acide chlorhydrique 6N, extraite à l'éther. les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le résidu est lavé à l'heptane pour donner 9,0 g (0,048 mole) d'acide 4-chloro-2-fluoro-3-méthylbenzoïque, sous forme d'une poudre blanche (rendement: 24%; point de fusion: 198°)

Exemple 4 C (synthèse de VI à partir d'un autre VI par diazonium) Acide 3-bromo-2-chloro-5-méthyl benzoïque (composé 55)

Le chlorure de diazonium de l'acide 2-amino-3-bromo-5-méthyl benzoïque est obtenu en coulant goutte à goutte à -5°C une solution aqueuse de nitrite de sodium (0,013 mole) sur une solution contenant 0,0109 mole d'acide 2-amino-3-bromo-5-méthyl benzoïque, 10 ml d'acide chlorhydrique, 10 ml d'eau et 30 ml d'acide acétique. Le milieu réactionnel est ainsi agité à 0°C pendant 30 minutes puis versé dans un ballon de gros volume contenant 0,013 mole de

chlorure cuivreux dans 10 ml d'acide acétique. Le mélange obtenu est porté à 60°C , agité pendant 2 heures, hydrolysé ensuite après refroidissement par addition de glace. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau. On obtient l'acide 3-bromo-2-chloro-5-méthyl benzoïque: (Rendement 58 % , PF 160°C)

5 De la même manière que ci-dessus sont obtenus les composés suivants:

COMPOSE N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	Rdt(%)	F (°C) ou analyse
56	Br, Br, H, CH ₃ , H	70	145
57	Br, NO ₂ , H, CH ₃ , H	65	
58	Cl, NO ₂ , H, CH ₃ , H	69	
59	Cl, Cl, H, Cl, H	44	155
60	CH ₃ , NO ₂ , H, Br, H	75	175
61	CH ₃ , NO ₂ , H, Cl, H	56	138
62	Cl, CH ₃ , H, NO ₂ , H	78	203

EXEMPLE 4 D: (synthèse d'acétophénone V à partir d'acides benzoïques VI, T=Cl)

10 Les acétophénone sont obtenues à partir des acides benzoïques précédemment obtenus selon le mode opératoire suivant:

a) Chlorure de l'acide 2,3-dibromo-5-méthyl benzoïque(composé 63).

2,1 g (0,00714 mole) d'acide 2,3-dibromo-5-méthyl benzoïque en solution dans 20 ml de 1,2-dichloroéthane sont traités par l'addition de 0,78 ml (0,107 mole)
 15 de chlorure de thionyle en solution dans 5 ml de 1,2-dichloroéthane. Le mélange ainsi obtenu est agité à 60°C pendant environ 5 heures puis concentré sous vide pour conduire à l'obtention d'une huile: chlorure de l'acide 2,3 dibromo-5-méthyl benzoïque.

b) (2,3-dibromo-5-méthylphényl) éthanone (composé 64)

20 On porte à reflux de 30 ml d'éther pendant 3 heures un mélange de 0,87g (0,0076 mole) d'éthylate de magnésium et 1,17 ml (0,0076 mole) de malonate d'éthyle. On ajoute ensuite à cette solution hétérogène 2g (0,0064 mole) de

chlorure d'acide obtenu précédemment dilué dans 5 ml d'éther. Le milieu réactionnel est ensuite agité à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, 10 ml d'une solution diluée d'acide sulfurique sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite extrait à l'éther et lavé à l'eau. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant on obtient une huile directement engagée dans l'étape de décarboxylation: dilution dans un mélange de 5 ml d'acide acétique, 5 ml d'eau et 1 ml d'acide sulfurique concentré puis chauffage à 70 °C pendant environ 2 heures. Le milieu réactionnel est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle et neutralisé par une solution aqueuse de soude. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant on obtient une huile: (2,3-dibromo-5-méthylphényl) éthanone.

De la même manière que ci-dessus sont obtenus les acétophénonnes suivantes à partir des acides benzoïques substitués de façon appropriée:

COMPOSE N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	Rdt(%)	F (°C) ou analyse
65	Cl, NO ₂ , H, Cl, H	93	64
66	F, Cl, F, H, H	73	RMN
67	OCF ₂ O, SCH ₃ , H, H	63	76
68	CH ₃ , Cl, F, H, H	23	RMN
69	Cl, Cl, F, H, H	83	RMN
70	NO ₂ , H, Cl, H, H	88	56
71	NO ₂ , H, H, Cl, H	58	62
72	Cl, H, Cl, CH ₃ , H	58	Eb ₁₅ :139
73	CH ₃ , H, Cl, CH ₃ , H	64	42
74	CH ₃ , H, F, H, H	45	analyse
75	NO ₂ , H, NO ₂ , H, H	75	analyse
76	CH ₃ , H, H, H, CH ₃	83	analyse
77	Br, H, H, NO ₂ , H	54	analyse
78	NO ₂ , H, H, CH ₃ , H	65	analyse
79	H, Cl, F, Cl, H	75	analyse

80	Cl, Cl, H, Cl, H	95*	RMN
81	CH ₃ , NO ₂ , H, Br, H	80*	80
82	CH ₃ , NO ₂ , H, Cl, H	43*	RMN
83	CH ₃ , Cl, H, Cl, H	37*	RMN
84	NO ₂ , CH ₃ , H, CH ₃ , H	67*	68
85	CH ₃ , NO ₂ , H, CH ₃ , H	42*	RMN
86	Cl, CH ₃ , H, NO ₂ , H	61*	74

* la décarboxylation est effectuée par chauffage dans un mélange DMSO-eau.

EXEMPLE 4 E : (synthèse d'acétophénone V à partir d'acides benzoïques VI, T=OH)

4-acétyl-7-chloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole (composé 87).

On fait réagir, à 0°C, sous agitation et sous atmosphère d'argon, 3,7 g (0,016 mole) de l'acide 7-chloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole carboxylique dissout dans 100ml de THF sec, avec 30 ml (0,047 mole) de méthyllithium en solution dans l'éther. le mélange réactionnel est maintenu deux heures à cette température puis on ajoute rapidement 29 ml (0,0235 mole) de chlorotriméthylsilane. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante et on ajoute 130 ml d'acide chlorhydrique 1N. l'agitation est maintenue 30 mn à cette température puis la phase aqueuse est extraite à l'éther, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant heptane/ acétate d'éthyle 90/10) pour donner 1,35g (0,006 mole) de 4-acétyl-7-chloro-2,2-difluoro-1,3-benzodioxole (rendement: 37%; point de fusion: 40°C).

En opérant comme ci-dessus, on obtient les acides benzoïques suivants:

COMPOSE N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	Rdt(%)	F (°C) ou analyse
88	F, CH ₃ , Cl, H, H	67	57
89	OCF ₂ O, CH ₃ , H, H	73	60

EXEMPLE 4 F: préparation de la (3,5-dichlorophényl) éthanone (composé 90)

a) à partir de 3,5-dichloroaniline (passage de IV à V):

5 On ajoute 300 ml d'eau et 70 ml d'acide chlorhydrique concentré à 48,6 g (0,30 mole) de 3,5-dichloroaniline. 30 minutes après, on coule au goutte à goutte 27,5 g (0,40 mole) de nitrite de sodium dans 32 ml d'eau en maintenant la température entre 0° et 5°C. Au mélange réactionnel filtré est ajouté 16,2 g (0,2 mole) d'acétate de sodium. Cette solution est coulée au goutte à goutte sur une
10 solution de 28,5 g (0,48 mole) d'acétaldoxime, de 25,0 g (0,10 mole) de sulfate de cuivre pentahydraté, de 20,5 g (0,018 mole) de sulfite de sodium anhydre et de 121 g (1,50 mole) d'acétate de sodium dans 250 ml d'eau maintenu à 15°C. Après 1h d'agitation, le milieu est acidifié par addition d'acide chlorhydrique concentré. Après entraînement à la vapeur et chromatographie du produit brut
15 sur colonne de silice (heptane 90, acétate d'éthyle 10), on récupère 16,6 g (30%) de (3,5-dichlorophényl) éthanone, sous forme d'un liquide incolore.

En opérant comme ci-dessus, à partir de la 3-bromo-5-trifluorométhylaniline, on obtient la (3-bromo-5-trifluorométhylphényl) éthanone (rendement: 35%; point de fusion: RMN).

20 b) à partir de 4-acétyl-2,6-dichloroaniline (passage de V , X3= NH2 à V X3= H):

On recristallise 814 g (4 moles) de 4-acétyl-2,6-dichloroaniline, préparée selon le brevet DD 273,435 du 15-11-1989, dans un mélange de 1200 ml d'acide chlorhydrique concentré et de 5200 ml d'acide acétique concentré. Après refroidissement à 0°C, on coule en filet une solution de 290 g (4,2 moles) de
25 nitrite de sodium dans 770 ml d'eau. Après 2h30 à cette température, la solution est coulée sur une solution à 5°C de 2200 ml d'acide hypophosphoreux à 50% dans l'eau. A la fin de la coulée, on laisse remonter à température ambiante puis on ajoute 10 l d'eau et on extrait la phase aqueuse par du dichlorométhane.
30 Après séchage de la phase organique décantée, concentration et distillation du

brut, on obtient 591 g (rendement 78%, point d'ébullition: 91-95°C sous 1mm Hg) de (3,5-dichloro)phényl éthanone sous forme d'un liquide jaune clair .
En opérant comme ci-dessus à partir de 4-acétyl-6-bromo-2-chloroaniline, on obtient 89% de (3-bromo-5-chloro)phényl éthanone(composé 91)

5

EXEMPLE 4 G: (2-méthoxy-3,5-diméthyl)phényl éthanone:(passage de X à V)

a) acétate de (2,4-diméthyl) phényle (composé 92)

On ajoute à une solution de 120 ml (1 mole) de 2,4-diméthyl phénol dans 400 ml de dichlorométhane refroidie à 5°C , 83 ml (1,02 mole) de pyridine. Après une agitation de 15 minutes et un refroidissement du milieu réactionnel à -10°C, on ajoute goutte à goutte 73 ml (1,02 mol) de chlorure d'acétyle en solution dans 100 ml dichlorométhane. Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 2 heures puis refroidi et traité par l'addition de 200 ml d' eau, puis acidifié jusqu'à pH 1. La phase organique est extraite, séchée sur MgSO₄, et filtrée sur un lit de silice, pour conduire à l'obtention d'une huile jaune: acétate de (2,4-diméthyl) phényle: Rendement 98%

b) 2-acétyl-4,6-diméthyl phénol(composé 93)

307 g (2,3 mole) de chlorure d'aluminium sont ajoutés progressivement par portions à 160 g (0,97 mole) d'acétate de (2,4-diméthyl) phényle précédemment obtenus et placés dans un tricol de 1 litre. Le milieu réactionnel est porté progressivement à 130°C pendant 2 heures puis versé encore chaud précautionneusement dans une solution contenant 2 litres d'eau et de glace. L'hydrolyse est complétée par l'acidification de la solution jusqu'à pH 2. Le précipité obtenu est filtré sur verre fritté puis recristallisé dans l'heptane pour conduire à l'obtention d'une poudre orangée: 2,4-diméthyl-6-acétyl phénol : Rendement 55%

c) (2-méthoxy-3,5-diméthylphényl) éthanone (passage de V X1=OH à V X1= OMe)(composé 94)

16,4 g (0,1 mole) du 2,4-diméthyl-6-acétyl phénol précédemment obtenu sont dissous dans 100 ml d'acétone et traités par l'addition de 13,8 g (0,1 mole) de

K₂CO₃ et de 10,4 ml (0,11 mole) de diméthyl sulfate. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 14 heures puis après refroidissement est additionné de 300 ml d'eau puis extrait au dichlorométhane. Après séchage de la phase organique sur MgSO₄ et évaporation, le résidu obtenu est purifié par passage sur une colonne de silice (Heptane/ Acétate d'éthyle 1/1) pour conduire à l'obtention d'une huile: (2-méthoxy-3,5-diméthylphényl) éthanone utilisée brut. De la même manière est obtenue la (2-méthoxy-3,5-dichlorophényl) éthanone (rendement 78%, RMN), ainsi que la (4-éthoxy-3-chlorophényl) éthanone (composé 95).

Exemple 4 H: (2-difluorométhoxy-3,5-diméthylphényl) éthanone (composé 96) (passage de V X1=OH à V X1= OCHF₂)

A une solution de 8,2 g (0,05 mole) de 2-acétyl-4,6-diméthyl phénol précédemment obtenu à l' exemple XXX dans le dichlorométhane sont additionnées 10 ml d'une solution aqueuse de soude 30% et 8,5 g (0,025 mole) d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium. Un courant de chlorodifluorométhane est ensuite passé dans le milieu réactionnel pendant 30 minutes et ce dernier est ensuite agité à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite extrait au dichlorométhane et lavé à l'eau. Après séchage de la phase organique sur MgSO₄ et évaporation, le résidu obtenu est purifié par passage sur une colonne de silice (dichlorométhane) pour conduire à l'obtention d'un liquide:

(2-difluorométhoxy-3,5-diméthylphényl) éthanone : Rendement 21%

Exemple 4 I: (préparation de chloracétophénone V par chloracétylation (Friedel-Crafts) de VII)

2-chloro-1-(2-chloro-4-fluoro-5-méthylphényl) éthanone (composé 97)

On coule goutte à goutte 14,1 g (0,125 mole) de chlorure de monochloracétyle dans une suspension de 16,66 g (0,125 mole) de chlorure d'aluminium anhydre dans 100 ml de 1,2-dichloréthane sec maintenue à la température de -5°C par un bain glace-acétone.

On coule ensuite goutte à goutte 14,46 g (0,1 mole) de 4-chloro-2-fluorotoluène à la même température dans la solution obtenue. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à -5°C puis laissé au repos pendant une nuit, enfin porté à 60°C jusqu'à fin de dégagement gazeux. Après refroidissement par un bain de glace, on coule goutte à goutte une solution de 5 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 100 ml d'eau. Après décantation la phase organique est lavée successivement par 50 ml d'eau, 50 ml de solution saturée de NaHCO₃ et 50 ml d'eau puis séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant, on obtient 22,3 g d'huile jaune pâle de 2-chloro-1-(2-chloro-4-fluoro-5-méthylphényl) éthanone qui cristallise au refroidissement (point de fusion: 32°C; rendement: 100%)

En utilisant les mêmes conditions et en remplaçant le chlorure de chloracétyle par du chlorure d'acétyle, on obtient les acétophénones suivantes:

COMPOSE N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	Rdt (%)	F (°C) ou analyse
98	Cl, H, Cl, CH ₃ , H	58	Eb ₁₅ :139
99	CH ₃ , H, Cl, CH ₃ , H	64	42
100	CH ₃ , H, F, H, H	45	analyse
101	CH ₃ , Br, CH ₃ , H, H	23	RMN

EXEMPLE 5 : 1-(3,5-dichlorophényl)-3-diméthylaminopropèn-2-one-1 (dérivé 6).

On dissout, à température ambiante et sous agitation, 10g (0,053 mole) de 3',5'-dichloroacétophénone dans 50 ml de N,N-diméthylformamide diméthylacétal. L'agitation est maintenue et le mélange réactionnel est chauffé pendant 2h à 90°C. Le milieu est concentré à sec, sous pression réduite. Le résidu est repris avec 150 ml d'heptane. Le résidu orange est filtré pour donner

10,0 g (rendement 77%, point de fusion: 100°C) de 1-(3,5-dichlorophényl)-3-diméthylaminopropèn-2-one-1.

5

EXEMPLE 6.

On opère comme à l'exemple 5 en partant de l'acétophénone convenablement substituée et du second réactif approprié.

On a obtenu les dérivés enaminoxones de formule IV, dans laquelle W est le groupe diméthylamino, rassemblées dans le tableau B.

10

COMPOSE N°	X ₁ ,X ₂ ,X ₃ ,X ₄ ,X ₅	Rdt (%)	F (°C) ou analyse
7	H, H, Cl, H, H	66	88°C
8	Cl, H, Cl, H, H	87	86°C
9	H, Cl, Cl, H, H	73	96°C
10	Cl, H, H, Cl, H	83	76°C
11	H, H, OCH ₂ O, H	44	125°C
12	Cl, H, H, H, Cl	70	106°C
13	Cl, Cl, Cl, H, H	74	98°C
14	H, F, F, H, H	79	62°C
15	OCF ₂ O, CH ₃ , H, H	61	126°C
16	OCF ₂ O, Cl, H, H	79	123°C
17	F, CH ₃ , Cl, H, H	84	95°C
102	F, Cl, F, H, H	63	RMN
103	Cl, NO ₂ , H, Cl, H	19	129
104	Cl, Cl, F, H, H	91	122
105	F, F, F, H, H	91	110
106	H, Cl, Cl, Cl, H	85	143
107	CH ₃ , Br, CH ₃ , H, H	68	79
108	H, OCH ₃ , OCH ₃ , OCH ₃ , H	88	126

FEUILLE DE REMPLACEMENT

109	H, Cl, H, CH ₃ , H	91	brut
110	CH ₃ Cl F H H	77	106
111	NO ₂ , H, Cl, H, H	91	147
112	CH ₃ , H, CH ₃ , H, CH ₃	42	analyse
113	NO ₂ , H, H, Cl, H	87	159
114	Cl, H, Cl, CH ₃ , H	88	114
115	NO ₂ , H, CF ₃ , H, H	75	analyse
116	CH ₃ , H, Cl, CH ₃ , H	68	92
117	CH ₃ , H, F, H, H	81	61
118	CH ₃ , H, CH ₃ , H, H	77	analyse
119	NO ₂ , H, NO ₂ , H, H	95	analyse
120	CH ₃ , H, H, H, CH ₃	87	analyse
121	Br, H, H, NO ₂ , H	76	analyse
122	NO ₂ , H, H, CH ₃ , H	82	analyse
123	H, H, F, H, H	76	84
124	H, Cl, F, Cl, H	86	analyse
125	H, H, Cl, H, H	66	88
126	Cl, H, Cl, H, H	87	86
127	H, Cl, Cl, H, H	73	96
128	Cl; H; H, Cl, H	83	76
129	Cl, H, H, H, Cl	70	106
130	H, H, OCH ₂ O, H	44	125
131	OCF ₂ O, CH ₃ , H, H	61	126
132	F, CH ₃ , Cl, H, H	84	95
133	H, CH ₃ , H, CH ₃ , H	74	88
134	H, CF ₃ , H, CF ₃ , H	82	RMN
135	H, Br, H, CF ₃ , H	75	99
136	H, Br, H, Br, H	72	111
137	H, F, H, F, H	90	114
138	H, F, H, CF ₃ , H	66	98
139	OCF ₂ O, SCH ₃ , H, H	88	104

140	H, Br, F, H, H	93	76
141	H, Br, F, H, H	93	76
142	H, OCF ₃ , H, H, H	95	RMN
143	H, Cl, OEt, H, H	99	142
144	H, Cl, F, H, H	83	71
145	H, Cl, H, NO ₂ , H	89	141
146	H, Cl, H, Br, H	94	103
147	H, NO ₂ , H, NO ₂ , H	56	197

EXEMPLE 7 : 3-(3,5-dichlorophényl) 1H-pyrazole (dérivé 18).

On ajoute lentement et à température ambiante, 2,4 g (0,05 mole)
 d'hydrate d'hydrazine à une solution de 9 g (0,0369 mole) de 1-(3,5-
 dichlorophényl)-3-diméthylaminopropèn-2-one-1 dans 100 ml d'éthanol. Le
 mélange réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante puis
 concentré à sec. Le résidu est trituré dans l'heptane. On obtient 7,1 g (rendement
 90%, point de fusion 156°C) de 3-(3,5-dichlorophényl) 1H-pyrazole.

EXEMPLE 8.

En opérant comme à l'exemple 7, sauf pour le composé 24 obtenu dans
 l'acide acétique au reflux, en partant de l'énaminone convenablement substituée,
 on a obtenu les dérivés pyrazoles non substitués en 4 de formule III rassemblés
 dans le tableau C suivant:

COMPOSE N°	X ₁ ,X ₂ ,X ₃ ,X ₄ ,X ₅	Rdt (%)	F (°C) ou analyse
19	H, H, Cl, H, H	91	100°C
20	Cl, H, Cl, H, H	78	140°C
21	H, Cl, Cl, H, H	69	138°C
22	Cl, H, H, Cl, H	84	147°C
23	H, OCH ₂ O, H, H	87	124°C

24	Cl, H, H, H, Cl	100	167°C
25	Cl, Cl, Cl, H, H	91	164°C
26	H, OCH ₃ , OCH ₃ , H, H	88	125°C
27	OCH ₃ , OCH ₃ , OCH ₃ , H	72	125°C
28	OCF ₂ O, CH ₃ , H, H	87	140°C
29	OCF ₂ O, Cl, H, H	94	162°C
30	F, CH ₃ , Cl, H, H	77	90°C
148	CH ₃ , Cl, F, H, H	96	92
149	H, Cl, F, Cl, H	89	193
150	H, OCH ₃ , OCH ₃ , OCH ₃ , H	100	RMN
151	H, Cl, Cl, Cl, H	69	208
152	H, CH ₃ , H, CH ₃ , H	100	RMN
153	H, CF ₃ , H, CF ₃ , H	78	156
154	H, Br, H, CF ₃ , H	73	139
155	Cl, NO ₂ , H, Cl, H	85	106
156	H, Br, H, Br, H	68	162
157	H, F, H, F, H	90	128
158	H, OCH ₃ , H, OCH ₃ , H	97	109
159	Cl, OCH ₃ , H, OCH ₃ , H	77	129
160	H, F, H, CF ₃ , H	82	96
161	OH, Cl, H, Cl, H	72	206
162	OCF ₂ O, SCH ₃ , H, H	62	169
163	H, Br, F, H, H	88	115
164	NO ₂ , H, Cl, H, H	90	116
165	NO ₂ , H, H, Cl, H	27	125
166	CH ₃ , H, CH ₃ , H, CH ₃	80	189
167	CH ₃ , H, CH ₃ , H, H	74	86
168	Cl, H, Cl, CH ₃ , H	80	109
169	CH ₃ , H, Cl, CH ₃ , H	91	71
170	Cl, Cl, F, H, H	77	139
171	CH ₃ , H, F, H, H	94	51

172	NO ₂ , H, NO ₂ , H, H	75	150
173	NO ₂ , H, H, CH ₃ , H	95	miel
174	CH ₃ , H, H, H, CH ₃	21	176
175	Br, H, H, NO ₂ , H	71	174
176	NO ₂ , H, CF ₃ , H, H	91	99
177	H, Cl, OEt, H, H	87	121
178	H, Cl, F, H, H	41	111
179	H, Cl, H, NO ₂ , H	100	146
180	H, Cl, H, Br, H	83	150
181	CH ₃ O, CH ₃ , H, CH ₃ O, H	50	106
182	H, H, F, H, H	90	101
183	H, Br, H, CH ₃ , H	87	87
184	F, F, F, H, H	97	106
185	Br, NO ₂ , H, CH ₃ , H	48	122
186	H, NO ₂ , H, NO ₂ , H	79	195
187	F, CH ₃ , H, H, F	75	70
188	F, H, H, H, F	87	84
189	H, Br, H, SCH ₃ , H	89	103
190	H, Br, H, SCH(CH ₃) ₂ , H	74	gomme
191	H, Cl, H, SCH ₃ , H	100	84
192	H, Cl, H, SCH(CH ₃) ₂ , H	100	gomme
193	CH ₃ , Br, CH ₃ , H, H	79	110
194	Cl, OCH ₃ , OCH ₃ , OCH ₃ , H	95	74
195	H, F, H, SCH(CH ₃) ₂ , H	100	gomme
196	H, F, H, SCH ₃ , H	64	82
197	F, CH ₃ , H, H, Cl	66	88
198	F, Br, H, H, F	68	90

EXEMPLE 9 : Halogénéation de pyrazoles.

FEUILLE DE REMPLACEMENT

a) 4- chloro-3-(3,5-dichlorophényl) 1H-pyrazole (composé 31): On dissout, à température ambiante et sous agitation, 2,3g (0,0152 mole) de 3-(3,5-dichlorophényl) 1H-pyrazole dans 300 ml de dichlorométhane. On ajoute ensuite 2,07 g (0,016 mole) de N-chlorosuccinimide, puis on poursuit
5 l'agitation 4 jours à température ambiante. Le mélange réactionnel est alors concentré puis chromatographié sur colonne de silice (éluant heptane/acétate d'éthyle 70/30). On obtient 1.4 g (rendement: 57%, Point de fusion : 192°C) de 4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) 1H-pyrazole.

10 b) 4- chloro-3-(4-chlorophényl) 1H-pyrazole (composé 32):
On dissout, à température ambiante et sous agitation, 1,0g (0,006 mole) de 3-(4-chlorophényl) 1H-pyrazole dans 20 ml d'acide acétique. On introduit ensuite 0,5 g (0,007 mole) de chlore dans le mélange réactionnel. Le précipité blanc formé est filtré, lavé à l'eau et à l'heptane puis chromatographié sur
15 colonne de silice (éluant heptane/acétate d'éthyle 70/30) On obtient 0.7 g (0,002 mole) (rendement: 58%, Point de fusion : 158°C) de 4- chloro-3-(4-chlorophényl) 1H-pyrazole.

c) 4-bromo-3-(4-chlorophényl) 1H-pyrazole (composé 33):
20 On dissout, à température ambiante et sous agitation, 1,5g (0,0084 mole) de 3-(4-chlorophényl) 1H-pyrazole, préparé à l'exemple précédent (19) dans 25 ml d'acide acétique. On coule ensuite 1,6 g (0,01 mole) de brome au goutte à goutte en maintenant la température inférieure à 30°C. L'agitation est maintenue 3 heures 30 mn puis le mélange réactionnel est versé dans l'eau. Le
25 précipité est filtré, lavé à l'eau et à l'heptane. On obtient 2.1 g (0,0084 mole) (rendement: 100%; Point de fusion : 143°C) de 4-bromo-3-(4-chlorophényl) 1H-pyrazole.

d) 4-chloro-3-(3,5-dibromophényl) pyrazole (composé 199)
On dissout, à température ambiante et sous agitation, 4 g (0,0132 mole) de 3-(3,5-dibromophényl) pyrazole et 1 g de pyridine (0,0132 mole) dans 50 ml de
30 dichloro-1,2-éthane. On ajoute ensuite au goutte à goutte à 50°C 2 g (0,0145

mole) de chlorure de sulfuryle dans 10 ml de dichloro-1,2-éthane, puis on poursuit l'agitation 30 mn jours à cette température. Après refroidissement, le précipité est filtré et recristallisé dans 200 ml de dichloro-1,2-éthane. On obtient 2,9 g (rendement: 66%; point de fusion: 188°C) de 4-chloro-3-(3,5-dibromophényl) pyrazole

e) 4-iodo-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole (composé 200)

On dissout, à température ambiante et sous agitation, 2,13 g (0,01 mole) de 3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole dans 50ml de dichlorométhane. On ajoute ensuite 2,5g (0,011 mole) de n-iodosuccinimide, puis on poursuit l'agitation pendant 4 jours. Le mélange réactionnel est alors concentré, le solide obtenu lavé à l'heptane et mis à bouillir dans 100ml de soude 1N. Après refroidissement, le solide est filtré, lavé à l'eau, séché pour donner 2g (rendement 59%, point de fusion: 170°C) de 4-iodo-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole.

EXEMPLE 10.

En opérant comme à l'exemple 9 en partant d'un 3- phényl- 1H- pyrazole convenablement substitué, on a obtenu les dérivés 3-phényl-4- chloro ou bromo) pyrazoles de formule II, rassemblés dans le tableau D suivant:

COMPOSE N°	X ₁ ,X ₂ ,X ₃ ,X ₄ ,X ₅	Y	Rdt(%)	F (°C) ou analyse
34	Cl, H, Cl, H, H	Br	87	144°C
35	H, Cl, Cl, H, H	Br	100	159°C
36	Cl, H, Cl, H, H	Cl	86	144°C
37	H, Cl, Cl, H, H	Cl	69	154,5°C
38	Cl, H, H, Cl, H	Cl	53	140°C
39	Cl, H, OCH ₂ O, H	Cl	12	57°C
40	H, H, OCH ₂ O, H	Cl	8	140°C
41	H, OCH ₃ , OCH ₃ , H, H	Cl	86	148°C
42	Cl, Cl, Cl, H, H	Cl	58	194°C
43	OCH ₃ , OCH ₃ , OCH ₃ , H	Cl	43	110°C
44	OCF ₂ O, CH ₃ , H, H	Cl	58	170°C
45	OCF ₂ O, Cl, H, H	Cl	38	204°C
46	F, CH ₃ , Cl, H, H	Cl	77	131°C
201	H, H, Cl, H, H	Br	100	143
202	H, CH ₃ , H, CH ₃ , H	Cl	68	122
203	H, CF ₃ , H, CF ₃ , H	Cl	86	101
204	H, Br, H, CF ₃ , H	Cl	79	107
205	H, Br, H, Br, H	Cl	49	193
206	H, F, H, F, H	Cl	48	144
207	Cl, NO ₂ , H, Cl	Cl	71	158
208	Cl, OCH ₃ , H, OCH ₃ , H	Cl	37	218
209	H, F, H, CF ₃	Cl	57	57
210	OCF ₂ O, SCH ₂ Cl, H, H	Cl	1	161
211	OCF ₂ O, SCH ₃ , H, H	Cl	4	152
212	H, Br, F, H, H	Cl	86	144
213	F, Cl, F, H, H	Cl	58	166
214	NO ₂ , H, Cl, H, H	Cl	36	189
215	CH ₃ , H, CH ₃ , H, CH ₃	Cl	20	148

FEUILLE DE REMPLACEMENT

216	NO ₂ , H, H, Cl, H	Cl	40	152
217	Cl, H, Cl, CH ₃ , H	Cl	34	182
218	Cl, Cl, H, Cl, H	Cl	59	135
219	OCH ₃ , Cl, H, Cl, H	Cl	50	124
220	NO ₂ , H, CF ₃ , H, H	Cl	48	168
221	Cl, Cl, F, H, H	Cl	76	181
222	H, Cl, F, H, H	Cl	63	145
223	CH ₃ , H, Cl, CH ₃ , H	Cl	74	97
224	CH ₃ , H, F, H, H	Cl	64	miel
225	CH ₃ , Cl, F, H, H	Cl	47	154
226	CH ₃ , H, CH ₃ , H, H	Cl	31	miel
227	NO ₂ , H, NO ₂ , H, H	Cl	7	167
228	CH ₃ , H, H, H, CH ₃	Cl	84	138
229	Br, H, H, NO ₂ , H	Cl	71	138
230	NO ₂ , H, H, CH ₃ , H	Cl	67	miel
231	NO ₂ , H, F, Cl, H	Cl	83	140
232	NO ₂ , H, H, CF ₃ , H	Cl	91	90
233	NO ₂ , H, H, F, H	Cl	80	93
234	H, Cl, OH, NO ₂ , H	Cl	66	161
235	H, Cl, H, NO ₂ , H	Cl	66	163
236	H, Cl, NO ₂ , H, H	Cl	8	153
237	NO ₂ , H, F, Br, H	Cl	70	154
238	H, Cl, H, Cl, H	Br	68	181
239	H, Cl, H, Br, H	Cl	89	188
240	OCH ₃ , CH ₃ , H, CH ₃ , H	Cl	63	130
241	H, H, F, H, H	Cl	17	147
242	H, Br, H, CH ₃ , H	Cl	82	180
243	CH ₃ , NO ₂ , H, Br, H	Cl	75	145
244	CH ₃ , NO ₂ , H, Cl, H	Cl	30	145
245	F, F, F, H, H	Br	86	123
246	F, F, F, H, H	Cl	29	143

247	Br, NO ₂ , H, CH ₃ , H	Cl	50	187
248	Br, Br, H, CH ₃ , H	Cl	32	135
249	H, NO ₂ , H, NO ₂ , H	Cl	79	179
250	Cl, Br, H, CH ₃ , H	Cl	33	142
251	OCHF ₂ , CH ₃ , H, CH ₃ , H	Cl	20	RMN
252	Cl, NO ₂ , H, CH ₃ , H	Cl	66	194
253	CH ₃ , Cl, H, Cl, H	Cl	79	90
254	NO ₂ , CH ₃ , H, CH ₃ , H	Cl	24	160
255	CH ₃ , NO ₂ , H, CH ₃ , H	Cl	75	135
256	Cl, H, F, CH ₃ , H	Cl	70	133
257	F, CH ₃ , H, H, F	Br	100	gomme
258	F, H, H, H, F	Br	50	142
259	F, CH ₃ , H, H, F	Cl	63	77
260	F, H, H, H, F	Cl	66	116
261	H, Br, H, SCH ₃ , H	Br	40	145
262	H, Br, H, SCH(CH ₃) ₂ , H	Br	19	gomme
263	H, Cl, H, SCH ₃ , H	Br	41	130
264	H, Cl, H, SCH ₃ , H	Cl	42	130
265	H, Cl, H, SCH(CH ₃) ₂ , H	Br	63	gomme
266	H, Cl, F, Cl, H	Cl	60	167
267	H, Cl, Cl, Cl, H	Cl	61	208
268	CH ₃ , Br, CH ₃ , H, H	Cl	74	53
269	CH ₃ , Br, CH ₃ , H, H	Br	50	55
270	H, OCH ₃ , OCH ₃ , OCH ₃ , H	Br	70	176
271	H, Cl, H, CH ₃ , H	Cl	85	175
272	H, Br, H, SCH ₃ , H	Cl	65	120
273	H, Br, H, SH, H	Cl	25	175
274	H, Cl, H, SH, H	Cl	50	175
275	H, F, H, SCH(CH ₃) ₂ , H	Br	81	gomme

FEUILLE DE REMPLACEMENT

276	F, NO ₂ , H, H, F	Cl	52	67
276	F, NO ₂ , H, CH ₃ , F	Cl	73	171
277	F, NO ₂ , H, CH ₃ , F	Br	56	185
278	F, CH ₃ , H, H, Cl	Br	64	169
279	F, CH ₃ , H, H, Cl	Cl	78	156
280	Cl, NO ₂ , H, CH ₃ ,	Br	59	177
281	Cl, NO ₂ , H, CH ₃ , F	Cl	42	167
282	Cl, CH ₃ , H, NO ₂ , H	Cl	45	183

Exemple 11:

Les composés 3-(phényl-4-chloro ou bromo) pyrazoles de formule II rassemblés dans le tableau suivant E sont obtenus par oxydation du méthylthio correspondant à l'oxone dans le méthanol.

5

COMPOSE N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	Y	Rdt(%)	F (°C) ou analyse
283	H, Br, H, SOCH ₃ , H	Br	62	gomme
284	H, Br, H, SO ₂ CH ₃ , H	Br	73	158
285	H, Cl, H, SO ₂ CH ₃ , H	Cl	40	170,5
286	H, Cl, H, SOCH ₃ , H	Cl	40	50
287	H, Cl, H, SOCH ₃ , H	Br	87	gomme
288	H, Cl, H, SOCH(CH ₃) ₂ , H	Br	67	60
289	H, Br, H, SOCH ₃ , H	Cl	71	gomme
290	H, Br, H, SO ₂ CH ₃ , H	Cl	39	152

EXEMPLE 12: Obtention d'un composé de formule II à partir d'un autre composé de formule II par nitration: (composé 291)

10

a - Acétylation:

A 11,0 g (0,046 mole) de 4-chloro, 3-(2,2-difluorobenzo-1,3-dioxol-4-yl) pyrazole 1H (préparé comme décrit dans le brevet PH 91-033) dissous dans 100

ml de THF sont ajoutés 0,25 g (0,005 mole) de 4-diméthylaminopyridine et 4,25 g (0,042 mole) de triéthylamine. Sur cette solution est coulée, au goutte à goutte et à 0°C, une solution de 3,6 g (0,046 mole) de chlorure d'acétyle dans 50 ml de THF. L'agitation est poursuivie 3 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans 300 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique et concentration sous vide, le résidu est trituré avec 50 ml d'heptane, filtré et séché. Nous obtenons 12,8 g de 1-acétyl-4-chloro-3-(2,2-difluorobenzo-1,3-dioxol-4-yl) pyrazole fondant à 131°C.

b- Nitration:

A 12,8 g de 1-(acétyl), 4-chloro, 3-(2,2-difluorobenzo-1,3-dioxol-4-yl) pyrazole dissous dans 21 ml H₂SO₄ (96%) et 140 ml CH₂Cl₂ sont additionnés, par petites portions et à 0°C, 6,3 g (0,063 mole) de KNO₃. Le milieu réactionnel est agité 3 h à 0°C puis versé sur 300 cm³ de glace. Le précipité est récupéré par filtration, lavé à l'eau puis à l'heptane et séché. Nous obtenons 8,05 g de 4-chloro-3-(2,2-difluoro-5-nitrobenzo-1,3-dioxol-4-yl) pyrazole fondant à 180°C (rendement 63%).

De la même manière, on nitre le 3-(3,5-dichloro)phényl-4-chloro pyrazole pour obtenir les 3-(3,5-dichloro-2-nitrophényl)-4-chloro pyrazole (composé 292) (Rendement 55%, PF 173°C) et 3-(3,5-dichloro-4-nitrophényl)-4-chloro pyrazole (Rendement 8%, PF 177°C) (composé 293)

EXEMPLE 13: Obtention d'un composé de formule II à partir d'un autre composé de formule II par réduction (composé 294)

6,0 g (0,02 mole) de 4-chloro-3-(2,2-difluoro-5-nitrobenzo-1,3-dioxol-4-yl) pyrazole, en solution dans 60 ml d'éthanol, sont coulés, à température ambiante, sur un mélange de 30 ml HCl 36% et 20,2 g (0,09 mole) de SnCl₂·2H₂O dans 60 ml d'éthanol. Le milieu réactionnel est agité 2 h à température ambiante, neutralisé avec NaOH 10%, puis filtré. L'insoluble est lavé à l'éthanol. La phase alcoolique est concentrée sous pression réduite et le résidu repris à l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique et concentration sous vide, le résidu est trituré avec 50 ml d'heptane, filtré et

séché. Nous obtenons 4,6 g de 4-chloro, 3-(5-amino, 2,2-difluorobenzo-1,3-dioxol-4-yl) pyrazole fondant à 195°C (rendement 84%).

Le pyrazole 4-chloro-3-(3-amino-2,5-diméthylphényl) pyrazole(composé 295) est obtenu de manière identique (point de fusion 70°C; rendement 85%).

5

EXEMPLE 14: 3-(2-amino-3,5-dichloro)phényl-4-chloro pyrazole(composé 296)

Dans un ballon tricol de 500 ml sont introduits 14,6 g (0,05 mole) de 3-(2-nitro-3,5-dichlorophényl) 4-chloro pyrazole, en solution dans 200 ml d'acide acétique. La solution est portée à 50°C et 8,4 g (0,15 mole) de fer en poudre sont introduits par portions. On maintient ensuite le milieu réactionnel sous agitation à 70°C pendant 5 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans 800 ml d'eau, filtré sur verre fritté, rincé à l'eau et séché pour conduire à l'obtention d'un solide blanc(Rendement: 90%, PF: décomposition à 300°C) du 3-(2-amino-3,5-dichlorophényl) 4-chloro pyrazole.

15

Le pyrazole 4-chloro-3-(3-amino-5-chlorophényl) pyrazole est obtenu de manière identique point de fusion 150°C(rendement 41%)(composé 297).

Le pyrazole 4-chloro-3-(4-amino-3,5-dichlorophényl) pyrazole(composé 298) est obtenu de manière identique point de fusion 217°C(rendement 82%).

20

EXEMPLE 15: 3-(2-méthylthio-3,5-dichloro)phényl-4-chloro pyrazole (composé 299)

Ce composé est obtenu par diazotation du 3-(2-amino-3,5-dichlorophényl)-4-chloro pyrazole, selon les méthodes décrites dans la littérature: Rendement 30%, miel.

25

Par un procédé similaire avec le réactif approprié sont obtenus les composés 3-phényl-4- chloro ou bromo) pyrazoles de formule II suivants:

COMPOSE N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	Y	Rdt(%)	F (°C) ou analyse
300	OCF ₂ O, H, Cl, H	Cl	45	185

301	OCF ₂ O, H, SCH ₃ , H	Cl	60	188
302	OCF ₂ O, H, Br, H	Cl	19	218
303	CH ₃ , OH, H, CH ₃ , H	Cl	32	175
304	Br, Cl, H, Cl, H	Cl		

EXEMPLE 16 : Obtention d'un composé de formule II à partir d'un autre composé de formule II par substitution nucléophile aromatique.

3-(5-chloro-2-nitro-3-méthylthio)phényl-4-chloro pyrazole (composé 305) Dans
 5 un ballon tricol de 250 ml sont introduits 5,85 g (0,02 mole) de 3-(3,5-
 dichloro-2-nitrophényl) 4-chloro pyrazole) obtenu à l'exemple n°XXX, et 1,5 g
 (0,021 mole) de méthanethiolate de sodium dans 50 ml de DMF. Le milieu
 réactionnel est chauffé à 50°C pendant 1 heure puis hydrolysé par 200 ml d'eau
 et extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du
 10 solvant , on obtient une huile jaune: Rendement 89% .

Par un procédé similaire en partant de 3-(3,5-dichlorophényl)-4-chloro pyrazole
 et de 3 équivalents de méthanolate de sodium dans la NMP, on obtient avec un
 rendement de 50% le 3-(3-chloro-5-mercaptophényl)-4-chloro pyrazole, point
 de fusion 175°C.(composé 306)

15

EXEMPLE 17 : Obtention de sels de 4-halogéno-3-phényl- pyrazoles:

Hémichlorhydrate du 4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole (composé 307):

On dissout, à température ambiante et sous agitation, 2g (0,008 mole) de 4-
 chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole dans 200ml d'éther diéthylique. On fait
 20 alors barboter de l'acide chlorhydrique jusqu'à cessation de la précipitation. le
 solide blanc est filtré, rincé à l'éther pour donner 1,1g (rendement 52%, point de
 fusion: 175°C) d'hémichlorhydrate de 4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole.
 En opérant comme à l'exemple ci-dessus, on a obtenu les sels suivants :

COMPOSE N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅ : Acide	Y	Z	Rdt(%)	F (°C) ou analyse
308	H, Cl, H, Cl, H; 1 HSO ₄ H	Cl	H	58	195

309	H, Cl, H, Cl, H; 1 HSO ₃ CH ₃	Cl	H	18	110
-----	---	----	---	----	-----

EXEMPLES 18: Pyrazoles substitués en 4 par un substituant Y différent d'un atome d'halogène

18 A) 3-(4-bromophényl)-4-méthylsulfonyl pyrazole (composé 310)

5 On ajoute 47,7g (0,15 mole) de 4-bromoacétophénone en solution dans 500-ml d'acétonitrile à 15,3g (0,15mol) de méthylsulfinat de sodium et portés à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement et évaporation de l'acétonitrile, le milieu réactionnel est lavé à l'eau et extrait au CH₂Cl₂. Le résidu brut obtenu est purifié par trituration dans l'éther diisopropylique et conduit à l'obtention

10 d'une poudre beige: Rendement 72% PF 165°C.

On dissout 8,3 g (0,03 mole) de (4-bromophényl) méthylsulfonylacétophénone dans 30ml de N,N diméthylformamide diméthylacétal et on chauffe à 70 °C selon le mode opératoire décrit à l'exemple n° 5 puis additionne après isolement de l'énaminone intermédiaire de 2,85 ml (0,06 mol) d'hydrate d'hydrazine selon

15 le mode opératoire décrit à l'exemple n° 7. Après purification par trituration dans l'éther diisopropylique, on obtient une poudre beige :Rendement: 88% PF 70°C.

18 B) 3-(3,5-dichlorophényl)-4-méthylthio pyrazole (composé 311) :

20 i) 2-bromo-1-(3,5-dichlorophényl) éthan-1-one

3,77g (0,019 mole) de (3,5-dichlorophényl) éthanone, en solution dans 50 ml d'acide acétique sont additionnées de 1,03 ml (0,02 mole) de brome à température ambiante. Après 12 heures d'agitation, l'évaporation de l'acide acétique conduit à l'obtention d'un précipité jaune: 2-bromo-1-(3,5-

25 dichlorophényl) éthan-1-one (Rendement 81%).

ii) 1-(3,5-dichlorophényl)-2-méthylthio éthan-1-one:

3,7 g (0,015 mole) de 1-(3,5-dichlorophényl)-2-méthylthio éthan-1-one sont préparés par addition à 0°C de 1,23 g (0,017 mole) de méthaneithiolate de sodium en solution dans 10 ml de méthanol sur 4,28 g (0,016 mole) de 2-

30 bromo-1-(3,5-dichlorophényl) éthan-1-one obtenus précédemment.

iii) 3-(3,5-dichlorophényl)-4-méthylthio pyrazole:

2,3 g (0,0098 mole) de 1-(3,5-dichlorophényl)-2-méthylthio éthan-1-one sont dissous dans 4ml (0,029 mole) de N,N diméthylformamide diméthylacétal et chauffés à 70 °C selon le mode opératoire décrit à l'exemple n° 5 puis additionnés après isolement de l'énaminone intermédiaire de 0,9 ml (0,019 mole) d'hydrate d'hydrazine selon le mode opératoire décrit à l'exemple n° 7. Après purification par trituration dans l'heptane, 1,12g du composé désiré sont obtenus: Rendement 44%, PF 148°C .

18 C) 3-(3,5-dichloro)phényl-4-méthoxy pyrazole(composé 312):

i) 1-(3,5-dichlorophényl)-2-méthoxy éthan-1-one:

La 1-(3,5-dichlorophényl)-2-méthoxy éthan-1-one est obtenue par addition à 5°C de 5,74 g (0,023 mole) de bromure de 3,5-dichlorophényl magnésium sur une solution dans 10 ml de THF de 1,77 ml (0,0213 mole) de méthoxyacétonitrile. Le milieu est agité à température ambiante pendant 2 heures puis hydrolysé en le versant dans une solution glacée d'eau et d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle et la phase organique est ramenée à un pH basique par des lavages avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants , le résidu huileux obtenu est purifié par une chromatographie sur gel de silice (Acétate d'éthyle / Heptane 10/90).

ii) 3-(3,5-dichlorophényl)-4-méthoxy pyrazole:

0,47 g (0,0021 mole) de 1-(3,5-dichlorophényl)-2-méthoxy éthan-1-one ainsi obtenue sont dissous dans 1ml (0,0074 mole) de N,N diméthylformamide diméthylacétal et chauffés à 70 °C selon le mode opératoire décrit à l'exemple n° 5 puis additionnés après isolement de l'énaminone intermédiaire de 0,12 ml (0,0024 mole) d'hydrate d'hydrazine selon le mode opératoire décrit à l'exemple n° 7. Après purification par trituration dans l'heptane , 0,27 g du composé désiré sont obtenus:

Rendement 52% PF 173°C .

18 D) 3-(3,5-dichloro)phényl-4-diméthylamino pyrazole(composé 313):
Ce composé est préparé par analogie avec le mode opératoire décrit dans "II
Farmaco Ed. Sc. 39, 618,1983 par P. GIORI et coll. avec le 3,5-
dichlorophénylacétonitrile comme matière première. Rendement 33% Miel.

5 18 E) Obtention de composés de formule II par cyclisation entre Y et
X5:

8-bromo-4,5-dihydro-2H-benz[g]indazole(composé 314)

Ce composé est préparé à partir de 1,66g (0,0059 mole) 6-bromo-2-
diméthylaminométhylène tétralone et de 0,58g (0,008 mole) d'hydrate
10 d'hydrazine dans l'éthanol comme décrit à l'exemple 7:rendement: 31%, point
de fusion: 155°C.

EXEMPLES 19: Pyrazoles substitués en 1 par un substituant Z différent d'un
atome d'hydrogène:

15 19A) 1-isopropylaminocarbonyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)
pyrazole(composé 315): :0,95 g (0,011 mole) d'isocyanate d'isopropyle sont
additionnés, au goutte à goutte et à 0°C, à une solution de 2,55 g (0,01 mole) de
4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole 1H et 1,55 ml (0,011 mole) de
triéthylamine dans 20 ml de DMF anhydre. L'agitation est poursuivie 2 h à
20 température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans 100 ml d'eau et
extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique et concentration
sous vide, le résidu est trituré avec 50 ml d'heptane, filtré et séché. Nous
obtenons 2,10 g de 1-isopropylaminocarbonyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)
pyrazole fondant à 127°C.

25 19 B) 1-acétyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole(composé
316):

A 2,55 g (0,01 mole) de 4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole dissous dans
30ml de THF sont ajoutés 0,35 g (0,003 mole) de 4-diméthylaminopyridine et
1,55 ml (0,011 mole) de triéthylamine. Sur cette solution est coulée, au goutte à
30 goutte et à 0°C, une solution de 0,85 g (0,011 mole) de chlorure d'acétyle dans
10 ml de THF. L'agitation est poursuivie 2 h à température ambiante. Le

mélange réactionnel est versé dans 100 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique et concentration sous vide, le résidu est trituré avec 50 ml d'heptane, filtré et séché. Nous obtenons 2,80 g de 1-acétyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole fondant à 125°C.

5 19 C) 1-méthoxycarbonyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole (composé 317):

A 30,55 g (0,12 mole) de 4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole dissous dans 300 ml de THF sont ajoutés 2,52 g (0,0204 mole) de 4-diméthylaminopyridine et 18,3 ml (0,132 mole) de triéthylamine. Sur cette solution est coulée, au goutte
10 à goutte et à 0°C, une solution de 12,5 g (0,132 mole) de chloroformiate de méthyle dans 100 ml de THF. L'agitation est poursuivie 20 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé dans 500 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique et concentration sous vide, le résidu est trituré avec 150 ml d'heptane, filtré et séché. Nous obtenons
15 33,5 g de 1-méthoxycarbonyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole fondant à 144°C.

Sont préparés comme à l'exemple 19 C les composés 1-substitué-4-chloro-3-phényl) pyrazoles suivants:

20

COMPOSE N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	Z	Rdt (%)	F (°C) ou analyse
318	H, Cl, H, Cl, H	CO ₂ Bn	48	118
319	H, Cl, H, Cl, H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	60	108
320	H, Cl, H, Cl, H	CO ₂ C(CH ₃) ₂ CCl ₃	75	135
321	H, Cl, H, Cl, H	CO ₂ Et	50	112
322	H, Cl, H, Cl, H	CO ₂ All	48	80

19 D) 1-acétoxyméthyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole (composé 323):

0,15 ml de 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undécèn-7-ene est additionné, à température ambiante, à une solution de 2,55 g (0,01 mole) de 4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole et 0,90 g (0,030 mole) de paraformaldéhyde dans 70 ml de THF. Le mélange réactionnel est agité 4 h à température ambiante. Une solution de 1,20 g (0,015 mole) de chlorure d'acétyle dans 10 ml de THF, est coulée goutte à goutte à 0°C et l'agitation poursuivie 6 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu est repris avec 15 ml d'heptane puis séché. Nous obtenons 3,05 g de 1-acétoxyméthyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole fondant à 95°C.

19 E) 1-chlorométhyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole

(composé 324):

0,15 ml de 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undécèn-7-ene est additionné, à température ambiante, à une solution de 2,55 g (0,01 mole) de 4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole et 0,90 g (0,030 mole) de paraformaldéhyde dans 70 ml de THF. Le mélange réactionnel est agité 4 h à température ambiante. Une solution de 4,75 g (0,015 mole) de chlorure de thionyle dans 20 ml de THF est coulée goutte à goutte à 0°C. L'agitation est poursuivie 4 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu est repris avec 15 ml d'heptane puis séché. Nous obtenons 2,15 g de 1-chlorométhyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole fondant à 88°C.

19 F) 1-azidométhyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole (composé 325):

0,70 g (0,010 mole) d'azoture de sodium est additionné, à température ambiante, à une solution de 1,85 g (0,005 mole) de 1-chlorométhyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole dans 25 ml de DMF. Le milieu réactionnel est agité 12 h, dilué avec 100 ml d'H₂O et extrait à l'éther. Après séchage de la phase organique et concentration sous vide, le résidu est trituré avec 20 ml d'heptane, filtré et séché. Nous obtenons 1,30 g de 1-azidométhyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole fondant à 74°C.

19 G) chlorure de 1-triphénylphosphonométhyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) -pyrazole(composé 326):

1,85 g (0,005 mole) de 1-chlorométhyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole et 1,65 g (0,00625 mole) de triphénylphosphine dans 30 ml de THF sont portés au reflux pendant 8 h (atmosphère inerte). Après retour à température ambiante, l'insoluble est récupéré par filtration, trituré avec 15 ml d'heptane, filtré et séché. Nous obtenons 0,50 g de chlorure de 1-triphénylphosphonométhyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole qui se décompose à 260°C.

19 H) 1-t-butoxycarbonylméthyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole (composé 327):

Une solution de 5,00 g (0,033 mole) de chloroacétate de t-butyle dans 30 ml de DMF est coulée, au goutte à goutte et à température ambiante, dans un mélange de 7,62 g (0,030 mole) de 4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole et 5,60 g (0,040 mole) de K₂CO₃. Le milieu réactionnel est agité 12 h à température ambiante, dilué avec 200 ml d'H₂O et extrait à l'éther. Après séchage de la phase organique et concentration sous vide, le résidu est trituré avec 20 ml d'heptane, filtré et séché. Nous obtenons 10,20 g de 1-t-butoxycarbonylméthyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl) pyrazole fondant à 86°C.

19 I) 1-carboxyméthyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole (composé 328):

Une solution de 6,85 g (0,0185 mole) de 1-t-butoxycarbonylméthyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole dans 100 ml d'acide trifluoroacétique est agitée 16 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé sur 300 cm³ d'un mélange glace-eau. L'insoluble est récupéré par filtration, lavé à l'heptane et séché. Nous obtenons 5,65 g de 1-carboxyméthyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole fondant à 182°C.

19 J) 1-carboxyméthyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole
(composé 329):

Une solution de 3,25 g (0,010 mole) de 1-carboxyméthyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole et 0,80 g de soude en pastilles dans 50 ml d'éthanol, est portée au reflux pendant 1 h. Après retour à température ambiante, l'insoluble est récupéré par filtration, trituré avec 30 ml d'heptane, filtré et séché. Nous obtenons 2,65 g du sel de sodium du 1-carboxyméthyl-4-chloro-3-(3,5-dichlorophényl)pyrazole fondant à 246°C.

EXEMPLE 20 : Test in vivo sur Botrytis cinerea sur feuille excisée de tomate :
(souches sensibles et souches résistantes aux benzimidazoles) :

On prépare, par broyage fin, une suspension aqueuse de la matière active à tester ayant la composition suivante:

- matière active : 60 mg
- agent tensioactif Tween 80, oléate de dérivé polyoxyéthyléné du sorbitan) dilué à 10% dans l'eau : 0,3 ml
- on complète à 60 ml d'eau.

Cette suspension aqueuse est ensuite diluée par de l'eau pour obtenir la concentration désirée en matière active.

Des tomates cultivées en serre (variété Marmande) âgées de 30 jours sont traitées par pulvérisation avec des suspensions aqueuses telles que définies ci-dessus et à diverses concentrations du composé à tester.

Au bout de 24 heures les feuilles sont coupées et mises dans une boîte de Pétri (diamètre 14 cm), dont le fond a été préalablement garni d'un disque de papier filtre humide (10 folioles par boîte).

L'inoculum est ensuite apporté à l'aide d'une seringue par dépôt de gouttes (3 par foliole) d'une suspension de spores de Botrytis cinerea, sensibles aux benzimidazoles ou résistants aux benzimidazoles, obtenue à partir de

cultures de 15 jours, mises ensuite en suspension à raison de 150 000 unités par cm^3 .

Le contrôle est fait 6 jours après la contamination en comparaison avec un témoin non traité.

5 Dans ces conditions, on observe, à la dose de 1 g/l, une protection bonne (au moins 75%) ou totale avec les composés suivants : 20, 31, 45, 46, 199, 202, 204 à 207, 212, 213, 218, 219, 221, 222, 225, 234, 238, 239, 241 à 247, 250, 253 à 255, 296, 307, 316, 319, 321 et 322 sur Botrytis sensible aux benzimidazoles.

10

EXEMPLE 21 : Test in vivo sur Pyricularia oryzae responsable de la piriculariose du riz :

15 On prépare, par broyage fin, une suspension aqueuse de la matière active à tester ayant la composition suivante :

- matière active : 60 mg .
- agent tensioactif Tween 80, oléate de dérivé polyoxyéthyléné du sorbitan) dilué à 10% dans l'eau : 0,3 ml
- on complète à 60 ml d'eau.

20 Cette suspension aqueuse est ensuite diluée par de l'eau pour obtenir la concentration désirée en matière active.

. Du riz, semé en godets dans un mélange 50/50 de tourbe enrichie et de pouzzolane, est traité au stade 10 cm de hauteur par pulvérisation de la suspension aqueuse ci dessus.

25 — Au bout de 24 heures, on applique sur les feuilles une suspension aqueuse de spores de Pyricularia oryzae, obtenue à partir d' une culture de 15 jours, mise ensuite en suspension à raison de 100 000 unités par cm^3 .

30 Les plants de riz sont placés pendant 24 heures en incubation (25°C, 100% d'humidité relative) , puis mis en cellule d'observation, dans les mêmes conditions, pendant 5 jours.

La lecture se fait 6 jours après la contamination.

Dans ces conditions, on observe, à la dose de 1 g/l, une protection bonne (au moins 75%) ou totale avec les composés suivants: 7, 20, 22, 31, 36, 37, 38, 42, 45, 46, 202 à 207, 209, 211 à 213, 218 à 226, 231, 238, 239, 241 à 246, 249, 250, 253 à 256, 293, 294, 301, 305, 316 à 318, 321.

EXEMPLE 22 : Test in vivo sur *Plasmopara viticola* :

On prépare, par broyage fin, une suspension aqueuse de la matière active à tester ayant la composition suivante:

- matière active: 60 mg
- agent tensioactif Tween 80, oléate de dérivé polyoxyéthyléné du sorbitan) dilué à 10% dans l'eau : 0,3 ml
- on complète à 60 ml d'eau.

Cette suspension aqueuse est ensuite diluée par de l'eau pour obtenir la concentration désirée en matière active.

Des boutures de vigne (*Vitis vinifera*), variété Chardonnay, sont cultivées dans des godets. Lorsque ces plants sont âgés de 2 mois (stade 8 à 10 feuilles, hauteur de 10 à 15 cm), ils sont traités par pulvérisation au moyen de la suspension aqueuse ci-dessus.

Des plants, utilisés comme témoins sont traités par une solution aqueuse ne contenant pas la matière active.

Après séchage pendant 24 heures, on contamine chaque plant par pulvérisation d'une suspension aqueuse de spores de *Plasmopara viticola* obtenue à partir d'une culture de 7 jours, mise ensuite en suspension à raison de 100 000 unités par cm³.

Les plants contaminés sont ensuite mis en incubation pendant deux jours à 18°C environ, en atmosphère saturée d'humidité puis pendant 5 jours à 20-22°C environ sous 90-100% d'humidité relative.

La lecture se fait 7 jours après la contamination, en comparaison avec les plants témoins.

Dans ces conditions, on observe, à la dose de 1 g/l, une protection bonne (au moins 75%) ou totale avec les composés suivants : 20, 21, 25, 31, 33, 34, 36, 37, 41, 43, 200 à 204, 206, 207, 212, 213, 219 à 221, 223 à 228, 230, 231, 234, 236 à 239, 243 à 245, 248, 254 à 256, 291, 294, 305, 307 et 313.

5

EXEMPLE 23: Test in vivo sur *Puccinia recondita* (rouille du blé) :

On prépare, par broyage fin, une suspension aqueuse de la matière active à tester ayant la composition suivante:

- matière active: 60 mg
- 10 - agent tensioactif Tween 80, (oléate de dérivé polyoxyéthyléné du sorbitan) dilué à 10% dans l'eau : 0,3 ml
- on complète à 60 ml d'eau pour obtenir une suspension/solution à 1 g/l.

15

Cette suspension aqueuse est ensuite éventuellement diluée par de l'eau pour obtenir la concentration désirée en matière active.

20

Du blé, en godets, semé sur un substrat tourbe terre pouzzolane 50/50, est traité au stade 10 cm de hauteur par pulvérisation de la suspension aqueuse ci dessus.

Des plants, utilisés comme témoins sont traités par une solution aqueuse ne contenant pas la matière active.

25

Au bout de 24 heures, une suspension aqueuse de spores (100000 sp/cm³) est pulvérisée sur le blé; cette suspension a été obtenue à partir de plants contaminés. On place ensuite le blé pendant 24 heures en cellule d'incubation à environ 20°C et à 100% d'humidité relative, puis pendant 7 à 14 jours à 60% d'humidité relative.

30

Le contrôle de l'état des plants se fait entre le 8ème et le 15ème jour après la contamination, par comparaison avec un témoin non traité.

Dans ces conditions, on observe, à la dose de 1 g/l, une protection bonne (au moins 75%) ou totale avec les composés suivants : 22, 35, 37, 31 et

32, 204, 206, 207, 213, 218, 221, 223, 225, 238, 239, 246, 248, 251, 253, 294, 307, 316, 322.

Ces résultats montrent clairement les bonnes propriétés fongicides des dérivés selon l'invention contre les maladies fongiques des plantes dues à des champignons appartenant aux familles les plus diverses telles que les Phycomycètes, les Basidiomycètes, les Ascomycètes, les Adelomycètes ou fungi imperfecti, en particulier les Botrytis sp., Pyricularia oryzae, le mildiou de la vigne.

Pour leur emploi pratique, les composés selon l'invention sont rarement utilisés seuls. Le plus souvent ces composés font partie de compositions. Ces compositions, utilisables comme agents fongicides, contiennent comme matière active un composé selon l'invention tel que décrit précédemment en mélange avec les supports solides ou liquides, acceptables en agriculture et les agents tensio-actifs également acceptables en agriculture. En particulier sont utilisables les supports inertes et usuels et les agents tensio-actifs usuels. Ces compositions font également partie de l'invention.

Ces compositions peuvent contenir aussi toute sorte d'autres ingrédients tels que, par exemple, des colloïdes protecteurs, des adhésifs, des épaississants, des agents thixotropes, des agents de pénétration, des stabilisants, des séquestrants, etc... Plus généralement les composés utilisés dans l'invention peuvent être combinés à tous les additifs solides ou liquides correspondant aux techniques habituelles de la mise en formulation.

D'une façon générale, les compositions selon l'invention contiennent habituellement de 0,05 à 95 % environ (en poids) d'un composé selon l'invention (appelé par la suite matière active), un ou plusieurs supports solides ou liquides et, éventuellement, un ou plusieurs agents tensioactifs.

Par le terme "support", dans le présent exposé, on désigne une matière organique ou minérale, naturelle ou synthétique, avec laquelle le composé est

combiné pour faciliter son application sur la plante, sur des graines ou sur le sol. Ce support est donc généralement inerte et il doit être acceptable en agriculture, notamment sur la plante traitée. Le support peut être solide (argiles, silicates naturels ou synthétiques, silice, résines, cires, engrais solides, etc...) ou liquide (eau ; alcools, notamment le butanol etc...).

L'agent tensioactif peut être un agent émulsionnant, dispersant ou mouillant de type ionique ou non ionique ou un mélange de tels agents tensioactifs. On peut citer par exemple des sels d'acides polyacryliques, des sels d'acides lignosulfoniques, des sels d'acides phénolsulfoniques ou naphthalènesulfoniques, des polycondensats d'oxyde d'éthylène sur des alcools gras ou sur des acides gras ou sur des amines grasses, des phénols substitués (notamment des alkylphénols ou des arylphénols), des sels d'esters d'acides sulfosucciniques, des dérivés de la taurine (notamment des alkyltaurates), des esters phosphoriques d'alcools ou de phénols polyoxyéthylés, des esters d'acides gras et de polyols, les dérivés à fonction sulfates, sulfonates et phosphates des composés précédents. La présence d'au moins un agent tensioactif est généralement indispensable lorsque le composé et/ou le support inerte ne sont pas solubles dans l'eau et que l'agent vecteur de l'application est l'eau.

Ainsi donc, les compositions à usage agricole selon l'invention peuvent contenir les matières actives selon l'invention dans de très larges limites, allant de 0,05 % à 95 % (en poids). Leur teneur en agent tensio-actif est avantageusement comprise entre 5 % et 40 % en poids.

Ces compositions selon l'invention sont elles-mêmes sous des formes assez diverses, solides ou liquides.

Comme formes de compositions solides, on peut citer les poudres pour poudrage (à teneur en composé pouvant aller jusqu'à 100 %) et les granulés, notamment ceux obtenus par extrusion, par compactage, par imprégnation d'un support granulé, par granulation à partir d'une poudre (la teneur en composé dans ces granulés étant entre 0,5 et 80 % pour ces derniers cas), les comprimés ou tablettes effervescentes.

Les composés de formule (I) peuvent encore être utilisés sous forme de poudres pour poudrage ; on peut aussi utiliser une composition comprenant 50 g de matière active et 950 g de talc ; on peut aussi utiliser une composition comprenant 20 g de matière active, 10 g de silice finement divisée et 970 g de talc ; on mélange et broie ces constituants et on applique le mélange par poudrage.

Comme formes de compositions liquides ou destinées à constituer des compositions liquides lors de l'application, on peut citer les solutions, en particulier les concentrés solubles dans l'eau, les concentrés émulsionnables, les émulsions, les suspensions concentrées, les aérosols, les poudres mouillables (ou poudre à pulvériser), les pâtes, les gels.

Les concentrés émulsionnables ou solubles comprennent le plus souvent 10 à 80 % de matière active, les émulsions ou solutions prêtes à l'application contenant, quant à elles, 0,001 à 20 % de matière active.

En plus du solvant, les concentrés émulsionnables peuvent contenir quand c'est nécessaire, 2 à 20 % d'additifs appropriés comme les stabilisants, les agents tensio-actifs, les agents de pénétration, les inhibiteurs de corrosion, les colorants ou les adhésifs précédemment cités.

A partir de ces concentrés, on peut obtenir par dilution avec de l'eau des émulsions de toute concentration désirée, qui conviennent particulièrement à l'application sur les cultures.

A titre d'exemple, voici la composition de quelques concentrés émulsionnables :

Exemple CE 1 :

- matière active	400 g/l
- dodécylbenzène sulfonate alcalin	24 g/l
- nonylphénol oxyéthylé à 10 molécules d'oxyde d'éthylène	16 g/l
- cyclohexanone	200 g/l

- solvant aromatique q.s.p. 1 litre

Selon une autre formule de concentré émulsionnable, on utilise :

Exemple CE 2

5	- matière active	250 g
	- huile végétale époxydée	25 g
	- mélange de sulfonate d'alcoylaryle et d'éther de polyglycol et d'alcools gras	100 g
	- diméthylformamide	50 g
10	- xylène	575 g

Les suspensions concentrées, également applicables en pulvérisation, sont préparées de manière à obtenir un produit fluide stable ne se déposant pas et elles contiennent habituellement de 10 à 75 % de matière active, de 0,5 à 15 % d'agents tensioactifs, de 0,1 à 10 % d'agents thixotropes, de 0 à 10 % d'additifs appropriés, comme des anti-mousses, des inhibiteurs de corrosion, des stabilisants, des agents de pénétration et des adhésifs et, comme support, de l'eau ou un liquide organique dans lequel la matière active est peu ou pas soluble : certaines matières solides organiques ou des sels minéraux peuvent être dissous dans le support pour aider à empêcher la sédimentation ou comme antigels pour l'eau.

A titre d'exemple, voici une composition de suspension concentrée :

Exemple SC 1 :

25	- matière active	500 g
	- phosphate de tristyrylphénol polyéthoxylé	50 g
	- alkylphénol polyéthoxylé	50 g
	- polycarboxylate de sodium	20 g
	- éthylène glycol	50 g
	- huile organopolysiloxanique (antimousse)	1 g
30	- polysaccharide	1,5 g
	- eau	316,5 g

Les poudres mouillables (ou poudre à pulvériser) sont habituellement préparées de manière qu'elles contiennent 20 à 95 % de matière active, et elles contiennent habituellement, en plus du support solide, de 0 à 30 % d'un agent mouillant, de 3 à 20 % d'un agent dispersant, et, quand c'est nécessaire, de 0,1 à 10 % d'un ou plusieurs stabilisants et/ou autres additifs, comme des agents de pénétration, des adhésifs, ou des agents antimottants, colorants, etc...

Pour obtenir les poudres à pulvériser ou poudres mouillables, on mélange intimement les matières actives dans les mélangeurs appropriés avec les substances additionnelles et on broie avec des moulins ou autres broyeurs appropriés. On obtient par là des poudres à pulvériser dont la mouillabilité et la mise en suspension sont avantageuses ; on peut les mettre en suspension avec de l'eau à toute concentration désirée et ces suspensions sont utilisables très avantageusement en particulier pour l'application sur les feuilles des végétaux.

A la place des poudres mouillables, on peut réaliser des pâtes. Les conditions et modalités de réalisation et d'utilisation de ces pâtes sont semblables à celles des poudres mouillables ou poudres à pulvériser.

A titre d'exemple, voici diverses compositions de poudres mouillables (ou poudres à pulvériser) :

Exemple PM 1

- matière active	50%
- alcool gras éthoxylé (agent mouillant)	2,5%
- phényléthylphénol éthoxylé (agent dispersant)	5%
- craie (support inerte)	42,5%

Exemple PM 2 :

- matière active	10%
- alcool synthétique oxo de type ramifié, en C13 éthoxylé par 8 à 10 oxyde d'éthylène (agent mouillant)	0,75%
- lignosulfonate de calcium neutre (agent	

dispersant)	12%
- carbonate de calcium (charge inerte)	q.s.p. 100 %

Exemple PM 3 :

5 Cette poudre mouillable contient les mêmes ingrédients que dans l'exemple précédent, dans les proportions ci-après :

- matière active	75%
- agent mouillant	1,50%
- agent dispersant	8%
10 - carbonate de calcium (charge inerte)	q.s.p. 100%

Exemple PM 4 :

- matière active	90%
- alcool gras éthoxylé (agent mouillant)	4%
15 - phényléthylphénol éthoxylé (agent dispersant)	6%

Exemple PM 5 :

- matière active	50%
- mélange de tensio-actifs anioniques et	
20 non ioniques (agent mouillant)	2,5%
- lignosulfonate de sodium (agent dispersant)	5%
- argile kaolinique (support inerte)	42,5%

25 Les dispersions et émulsions aqueuses, par exemple les compositions obtenues en diluant à l'aide d'eau une poudre mouillable ou un concentré émulsionnable selon l'invention, sont comprises dans le cadre général de la présente invention. Les émulsions peuvent être du type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau et elles peuvent avoir une consistance épaisse comme celle d'une "mayonnaise".

30

Les composés selon l'invention peuvent être formulés sous la forme de granulés dispersibles dans l'eau également compris dans le cadre de l'invention.

Ces granulés dispersibles, de densité apparente généralement comprise entre environ 0,3 et 0,6 ont une dimension de particules généralement comprise
5 entre environ 150 et 2000 et de préférence entre 300 et 1500 microns.

La teneur en matière active de ces granulés est généralement comprise entre environ 1 % et 90 %, et de préférence entre 25 % et 90 %.

Le reste du granulé est essentiellement composé d'une charge solide et éventuellement d'adjuvants tensio-actifs conférant au granulé des propriétés de
10 dispersibilité dans l'eau. Ces granulés peuvent être essentiellement de deux types distincts selon que la charge retenue est soluble ou non dans l'eau. Lorsque la charge est hydrosoluble, elle peut être minérale ou, de préférence, organique. On a obtenu d'excellents résultats avec l'urée. Dans le cas d'une charge
15 insoluble, celle-ci est de préférence minérale, comme par exemple le kaolin ou la bentonite. Elle est alors avantageusement accompagnée d'agents tensio-actifs (à raison de 2 à 20 % en poids du granulé) dont plus de la moitié est, par exemple, constituée par au moins un agent dispersant, essentiellement anionique, tel qu'un polynaphtalène sulfonate alcalin ou alcalino terreux ou un
20 lignosulfonate alcalin ou alcalino-terreux, le reste étant constitué par des mouillants non ioniques ou anioniques tel qu'un alcoyl naphtalène sulfonate alcalin ou alcalino-terreux.

Par ailleurs, bien que cela ne soit pas indispensable, on peut ajouter d'autres adjuvants tels que des agents anti-mousse.

Le granulé selon l'invention peut être préparé par mélange des
25 ingrédients nécessaires puis granulation selon plusieurs techniques en soi connues (drageoir, lit fluide, atomiseur, extrusion, etc...). On termine généralement par un concassage suivi d'un tamisage à la dimension de particule choisie dans les limites mentionnées ci-dessus.

De préférence, il est obtenu par extrusion, en opérant comme indiqué
30 dans les exemples ci-après.

Exemple GD1 : Granulés dispersibles

Dans un mélangeur, on mélange 90 % en poids de matière active et 10 % d'urée en perles. Le mélange est ensuite broyé dans un broyeur à broches. On obtient une poudre que l'on humidifie avec environ 8 % en poids d'eau. La
5 poudre humide est extrudée dans une extrudeuse à rouleau perforé. On obtient un granulé qui est séché, puis concassé et tamisé, de façon à ne garder respectivement que les granulés d'une dimension comprise entre 150 et 2000 microns.

10 Exemple GD2 : Granulés dispersibles

Dans un mélangeur, on mélange les constituants suivants :

- matière active	75%
- agent mouillant (alkylnaphtalène sulfonate de sodium)	2%
- agent dispersant (polynaphtalène sulfonate de sodium)	8%
15 - charge inerte insoluble dans l'eau (kaolin)	15%

Ce mélange est granulé en lit fluide, en présence d'eau, puis séché, concassé et tamisé de manière à obtenir des granulés de dimension comprise entre 0,15 et 0,80 mm.

20 Ces granulés peuvent être utilisés seuls, en solution ou dispersion dans de l'eau de manière à obtenir la dose cherchée. Ils peuvent aussi être utilisés pour préparer des associations avec d'autres matières actives, notamment fongicides, ces dernières étant sous la forme de poudres mouillables, ou de granulés ou suspensions aqueuses.

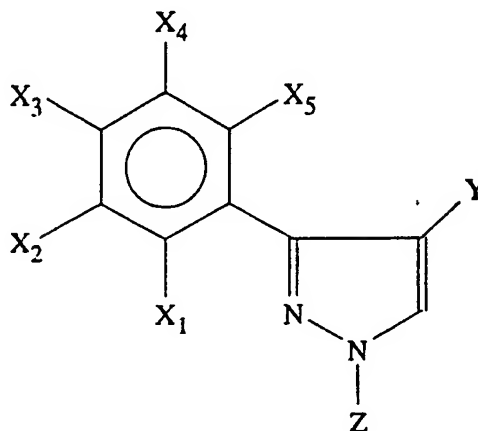
25 — En ce qui concerne les compositions adaptées au stockage et au transport, elles contiennent plus avantageusement de 0,5 à 95 % (en poids) de substance active.

30 L'invention a également pour objet l'utilisation des composés selon l'invention pour la lutte contre les maladies fongiques des plantes par traitement

préventif ou curatif, sur le feuillage ou le matériel de propagation, de ces dernières ou de leur lieu de croissance.

REVENDICATIONS

1) Dérivés 3-arylpzazoles caractérisés en ce qu'ils sont de formule (I) :

**FORMULE I**

dans laquelle:

- 10 X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅, identiques ou différents, sont:
- un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe hydroxy, cyano, thiocyanato, nitro, nitroso, amino éventuellement substitué par un ou deux alkyles ou phényles,
 - un radical alkyle, hydroxyalkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle benzyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkylthio, formyle, acétyle, alkyl- ou
 - 15 alkoxy(thio)-carbonyle, mono ou di alkylamino(thio)carbonyle, carboxyle, carboxylate, carbamoyle ou benzoyle,
 - un radical phényle, phényloxy, phénylthio,
 - un radical alkyle- ou alkoxy- ou mono ou di alkylamino- ou phényl-
 - 20 sulfényle ou sulfinyle ou sulfonyle,
 - un groupe phosphoryle, substitué par deux groupes choisis dans le groupe comprenant alkyle, alkoxy, alkylthio et dialkylamino,

- un groupe trialkyl- ou alkylphényle-silyle,

Deux des X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et X_5 adjacents peuvent également être reliés entre eux par un pont carboné comprenant de 2 à 4 chaînons, dont au moins un peut être remplacé par un un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, les carbones de ce pont pouvant être ou non substitués par au moins un atome d'halogène et/ou au moins un groupe hydroxy, amino, alcoylé, alcoxy, alcoylthio, mono ou di alkylamino, alkylsulfinyle ou -sulfonyle la partie alcoyle étant telle que définie ci-dessus,

sous réserve que X_1 à X_5 ne peuvent être à la fois chacun un atome d'hydrogène;

Y est un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe nitro, nitrile, thiocyanato ou alkyle, alkoxy ou alkylthio éventuellement mono ou polyhalogéné, un amino éventuellement substitué par un ou deux alkyles ou phényles;

Z est :

- un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe cyano, hydroxy ou nitro,
- alkyle, haloalkyl, cycloalkyl ou cycloalkyl-alkyl la partie cycloalkyl pouvant être substituée par le groupe GR4, défini ci-après, ou
- alkoxy, éventuellement substitués par un hydroxy, un alkoxy, un alkylthio; ou un alkylthio,
- un phényloxy ou phénylthio,
- un amino éventuellement substitué par un ou deux alkyles ou
- alkényl ou alkynyl, chacun contenant de 3 à 7 atomes de carbone, éventuellement substitué
- phényl ou Het, éventuellement substitué
- un groupe de formule $C(Z_1)Z_2$ dans lequel:
 - Z_1 est un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe alkylamino ou imino ou arylamino et

- Z_2 est:

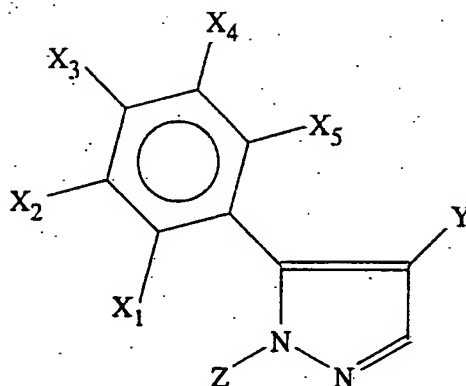
- un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe hydroxy, sulfhydrile, cyano, amino,
- alkyl, alkoxy, alcoylthio,
- **alkényl ou alkynyl, chacun contenant de 3 à 7 atomes de carbone**
- phényle, phénylalkyl, phénoxy, phénalkyloxy,
- **Het ou Het- alkyl,**
- **phénylalkényl ou phénylalkynyl; Het-alkényl ou Het-alkynyl**
- mono ou di alkylamino, un radical mono- ou diphényl-amino ou -sulfonylamino,

- un groupe phosphoryle substitué par deux radicaux choisis parmi le groupe comprenant alkyle, alkoxy, alkylthio, dialkylamino, cycloalkyl ou cycloalkyl-alkyl, alkényl ou alkynyl, phényl phénylalkyl, Het ou Het-alkyl, phényl ou Het, éventuellement substitué;

- ou un groupe $S(Z_1)(Z_3)Z_2$, dans lequel Z_1 et Z_2 ont les mêmes significations que ci-dessus et Z_3 a les mêmes significations sans être forcément égal à Z_1 ,

sous réserve que Z n'est pas un atome d'hydrogène quand X_3 , X_4 et X_5 sont chacun un atome d'hydrogène;

ainsi que les formes tautomères de formule I bis, lorsque Z est un atome d'hydrogène ou un groupe de formule $C(Z_1)Z_2$, ou $S(Z_1)(Z_3)Z_2$,



I bis

- 5 leurs sels d'hydracide ou perchlorique ou nitrique ou d'acide
sulfurique ou d'acides alkyl- ou phényl(éventuellement substitué)
sulfoniques et leurs complexes métalliques ou métalloïdiques,
étant entendu que dans toutes les significations ci-dessus,
- 10 - la partie hydrocarbonée de ces groupes peut comprendre de 1
à 7 atomes de carbone et être éventuellement halogénée(de 1 à 8 atomes
d'halogène),
- la partie cycloalcoyle de ces groupes peut comprendre de 3
à 7 atomes de carbone et être éventuellement substitué par au moins un
substituant choisi dans le groupe GR4,
- 15 - la partie phényle désigne le noyau phényle éventuellement
substitué par 1 à 5 substituants choisis dans le groupe comprenant un
atome d'halogène, un alkyle ou alkoxy de 1 à 3 atomes de carbone
- Het est un radical hétérocyclique, mono ou bicyclique,
contenant de 5 à 10 atomes, dont 1 à 4 sont des hétéroatomes(oxygène,
20 soufre, azote, phosphore)..

2) Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule, Y est un atome de chlore ou de brome .

5 3) Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule, Z est un atome d'hydrogène ou un groupe $C(Z_1)Z_2$, dans lequel Z_1 est un atome d'oxygène ou de soufre.

10 4) Dérivés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que, dans la formule I, X_1, X_2 et X_4 sont un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe nitro ou alkyle éventuellement halogéné, de 1 à 4 atomes de carbone.

5) Dérivés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que X_3 est un atome d'hydrogène ou de fluor.

15 6) Dérivés selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que X_5 est un atome d'hydrogène.

20 7) Procédé de préparation de dérivés selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on fait réagir un phénylpyrazole de formule III, dans laquelle X_1 à X_5 ont les mêmes significations et Y et Z sont chacun un atome d'hydrogène, avec un agent d'halogénéation.

25 8) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on fait agir, en solution aqueuse ou organique, un agent de chloration tel que le chlore, l'acide hypochloreux, l'acide chlorhydrique en présence d'eau oxygénée, le chlorure de sulfuryle, un N chloroimide comme par exemple le N chloro succinimide ou le pentachlorure de phosphore.

30 9) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on fait réagir un agent de bromation tel que le brome en solution aqueuse ou organique, le perbromure de pyridinium.

10) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on fait agir un agent d'iodation tel que l'iode seule ou en solution acide ou basique.

5 11) Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on effectue la préparation du tétrafluoroborate du dérivé de diazonium de l' amino en 4 du dérivé de formule II.

10 12) Procédé de préparation de dérivés de formule I, dans laquelle Z est un groupe $C(Z_1)Z_2$, caractérisé en ce qu'on fait agir un dérivé de formule II, dans laquelle Z est un atome d'hydrogène, avec un agent acylant de formule $Z_4C(Z_1)Z_2$, dans laquelle Z_4 est un atome d'halogène ou un groupe hydroxyle, amino, alkoxy, alkylthio mono ou di alkylamino.

15 13) Procédé de préparation de dérivés de formule V, dans laquelle X_1, X_2 et X_4 sont définis comme à la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait agir un dérivé de formule VI, dans laquelle X_1, X_2 et X_4 sont définis comme précédemment, avec l'acétaldoxime ou un de ses dérivés O-substitués, ou l'hydrazone de l'acétaldéhyde ou un de ses dérivés N-substitués ou la
20 semicarbazone ou semithiocarbazone de l'acétaldéhyde ou un de leurs dérivés N_2 ou N_3 -substitués, en présence de sels de cuivre et de sulfite de sodium.

25 14) Composition fongicide pour la protection des plantes contre les maladies fongiques, caractérisée en ce qu'elle contient, comme matière active, un dérivé selon l'une des revendications 1 à 6.

15) Utilisation d'un dérivé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la protection des plantes contre les maladies fongiques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ C07D231/12; A01N43/56; C07D231/16; C07D405/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁵ C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, A, 2 721 143 (H. KRAFT ET AL.) 18 October 1955 see column 1, line 20 - column 1, line 23; claims; examples 2,3 ---	1,3-6, 14,15
X	DE, B, 1 089 587 (CHEMISCHE FABRIKEN) 22 September 1960 see column 2, line 20 - column 2, line 25 ---	1,3-6, 14,15
A	US, A, 3 658 838 (H. KIEHNE ET AL.) 25 April 1972 * examples 1,4,8-10,13,14,16,17 * see column 1, line 28 - column 1, line 36 ---	1,3-6, 14,15
A	DE, B, 1 152 109 (CHEMISCHE FABRIKEN) 1 August 1963 see the whole document --- -/--	1,14,15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 September 1993 (13.09.93)

Date of mailing of the international search report

20 October 1993 (20.10.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 93/00403

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, A, 0 360 701 (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 28 March 1990 * abstract * see examples 613,614	1,14,15
A	GB, A, 2 224 208 (SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ) 2 May 1990	
A	US, A, 4 477 462 (I.A. EDWARD ET AL.) 16 October 1984	
A	DE, A, 3 713 774 (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 29 October 1987	1,14,15
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 108, No. 23, 1986, Columbus, Ohio, US; abstract No. 204577b, S.C. SHARMA ET AL. page 669; see abstract & ACTA CIENC. INDICA, CHEM., Vol. 12, No. 3, 1986, pages 113 - 116	1,3-6
X	DE, A, 2 550 566 (THE UPJOHN CO.) 20 May 1976 see examples 22,24,26	1,3-6
X	'CAS Registry Handbook, number section', AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, COLUMBUS, OHIO, US * compounds with RN = 114913-44-9; 114486-01-0; 99067-15-9; 113140-19-5; 73227-97-1; 27069-17-6; 18099-21-3; 17978-27-7	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 93/00403

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 1-12,14,15 are so wide in scope that a complete search for the second invention (see form PCT/ISA/206 dated 19 July 1993) is not economically feasible (see Article 6; rule 17(2) (a) (II)).
Claims searched only in part: 1-12,14,15

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See form PCT/ISA/206 dated 19 July 1993 for further information

1. Claims: 1,3-6,14,15 (all partly searched)
2. Claims 1,3,4-6,12,14,15 (all partly searched) and 2,7-11
3. Claims 1,3-6,12,14,15 (all partly searched)
4. Claim 13

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1,3-6,14,15 (all partly searched)
1,3,4-6,12,14,15 (all partly searched) and 2,7-11

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9300403
SA 73181

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

13/09/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A-2721143		None	
DE-B-1089587		BE-A- 581397 FR-A- 1270519 US-A- 3072525	
US-A-3658838	25-04-72	AT-A- 289785 BE-A- 741712 CH-A- 520682 DE-A- 1809386 FR-A- 2023474 GB-A- 1253931 NL-A- 6917179	15-03-71 14-05-70 31-03-72 11-06-70 21-08-70 17-11-71 20-05-70
DE-B-1152109		None	
EP-A-0360701	28-03-90	FR-A- 2635776 FR-A- 2648459 FR-A- 2649107 FR-A- 2649699 AU-B- 633023 AU-A- 4093189 JP-A- 2124859 OA-A- 9428	02-03-90 21-12-90 04-01-91 18-01-91 21-01-93 08-03-90 14-05-90 15-10-92
GB-A-2224208	02-05-90	None	
US-A-4477462	16-10-84	None	
DE-A-3713774	29-10-87	AU-B- 597054 AU-A- 7196187 CH-A- 668771 FR-A- 2597866 GB-A, B 2190375 JP-A- 63045264 NL-A- 8700976 US-A- 4792565 JP-A- 63146875 JP-A- 63246367	24-05-90 29-10-87 31-01-89 30-10-87 18-11-87 26-02-88 16-11-87 20-12-88 18-06-88 13-10-88

FR 9300403
SA 73181

13/09/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-2550566	20-05-76	AU-A- 8595775	28-04-77
		BE-A- 835604	14-05-76
		CA-A- 1053231	24-04-79
		CH-A- 629364	30-04-82
		FR-A- 2324633	15-04-77
		GB-A- 1483162	17-08-77
		US-A- 4072498	07-02-78

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 93/00403

Demande Internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 C07D231/12; A01N43/56; C07D231/16; C07D405/04

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTEDocumentation minimale consultée⁸

Système de classification

Symboles de classification

CIB 5

C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté⁹**III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**¹⁰

Catégorie ¹¹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	US,A,2 721 143 (H. KRAFT ET AL.) 18 Octobre 1955 voir colonne 1, ligne 20 - colonne 1, ligne 23; revendications; exemples 2,3 ---	1,3-6, 14,15
X	DE,B,1 089 587 (CHEMISCHE FABRIKEN) 22 Septembre 1960 voir colonne 2, ligne 20 - colonne 2, ligne 25 ---	1,3-6, 14,15
A	US,A,3 658 838 (H. KIEHNE ET AL.) 25 Avril 1972 * exemples 1,4,8-10,13,14,16,17 * voir colonne 1, ligne 28 - colonne 1, ligne 36 ---	1,3-6, 14,15
A	DE,B,1 152 109 (CHEMISCHE FABRIKEN) 1 Août 1963 voir le document en entier ---	1,14,15
	--- -/--	

¹⁰ Catégories spéciales de documents cités: ¹¹¹¹ "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent¹¹ "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date¹¹ "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)¹¹ "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens¹¹ "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée¹¹ "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention¹¹ "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive¹¹ "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.¹¹ "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets**IV. CERTIFICATION**

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

13 SEPTEMBRE 1993

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20 OCT 1993

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

DE JONG B.S.

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	EP,A,0 360 701 (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 28 Mars 1990 * abrégé * voir exemples 613,614 ----	1,14,15
A	GB,A,2 224 208 (SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ) 2 Mai 1990 ----	
A	US,A,4 477 462 (I.A. EDWARD ET AL.) 16 Octobre 1984 ----	
A	DE,A,3 713 774 (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 29 Octobre 1987 ----	1,14,15
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 23, 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 204577b, S.C. SHARMA ET AL. page 669 ; voir abrégé & ACTA CIENC. INDICA, CHEM., vol. 12, no. 3, 1986, pages 113 - 116 ----	1,3-6
X	DE,A,2 550 566 (THE UPJOHN CO.) 20 Mai 1976 voir exemples 22,24,26 ----	1,3-6
X	'CAS Registry Handbook, number section' , AMERICAN CHEMICAL SOCIETY , COLUMBUS, OHIO, US * composés avec RN = 114913-44-9; 114486-01-0; 99067-15-9; 113140-19-5; 73227-97-1; 27069-17-6; 18099-21-3; 17978-27-7 -----	1-6

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n°
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
Les revendications 1-12, 14, 15 sont tellement larges qu'une recherche complète pour la seconde invention (voir formulaire PCT/ISA/206 du 19 Juillet 1993) n'est pas possible pour des raisons d'économie (voir Art. 6; règle 17(2)(a)(II)).
Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-12,14,15
3. ☐ Les revendications n°
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

Pour plus d'information voir formulaire PCT/ISA/206 du 19 Juillet 1993

1. Revendications: 1,3-6,14,15 (toutes partiellement)
 2. Revendications 1,3,4-6,12,14,15 (toutes partiellement) et 2,7-11
 3. Revendications 1,3-6,12,14,15 (toutes partiellement)
 4. Revendication 13
1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
 2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
 3. ☒ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°:
1, 3-6,14,15 (toutes partiellement)
1,3,4-6,12,14,15 (toutes partiellement) et 2,7-11
 4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°:

Remarque quant à la réserve

- ☒ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9300403
SA 73181

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

13/09/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-2721143		Aucun	
DE-B-1089587		BE-A- 581397 FR-A- 1270519 US-A- 3072525	
US-A-3658838	25-04-72	AT-A- 289785 BE-A- 741712 CH-A- 520682 DE-A- 1809386 FR-A- 2023474 GB-A- 1253931 NL-A- 6917179	15-03-71 14-05-70 31-03-72 11-06-70 21-08-70 17-11-71 20-05-70
DE-B-1152109		Aucun	
EP-A-0360701	28-03-90	FR-A- 2635776 FR-A- 2648459 FR-A- 2649107 FR-A- 2649699 AU-B- 633023 AU-A- 4093189 JP-A- 2124859 OA-A- 9428	02-03-90 21-12-90 04-01-91 18-01-91 21-01-93 08-03-90 14-05-90 15-10-92
GB-A-2224208	02-05-90	Aucun	
US-A-4477462	16-10-84	Aucun	
DE-A-3713774	29-10-87	AU-B- 597054 AU-A- 7196187 CH-A- 668771 FR-A- 2597866 GB-A,B 2190375 JP-A- 63045264 NL-A- 8700976 US-A- 4792565 JP-A- 63146875 JP-A- 63246367	24-05-90 29-10-87 31-01-89 30-10-87 18-11-87 26-02-88 16-11-87 20-12-88 18-06-88 13-10-88

EPO FORM P072

FR 9300403
SA 73181

13/09/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE-A-2550566	20-05-76	AU-A- 8595775	28-04-77
		BE-A- 835604	14-05-76
		CA-A- 1053231	24-04-79
		CH-A- 629364	30-04-82
		FR-A- 2324633	15-04-77
		GB-A- 1483162	17-08-77
		US-A- 4072498	07-02-78

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82